

THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG
DER LOKALEN IMMUNITÄT DURCH
IMMUNGLOBULIN-INHALATION

Thaddäus Knobloch

*Diss
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik
des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Professor Dr. K.D. Tympner
Eigene Kinderarztpraxis und Belegstation des
Kreiskrankenhauses Burghausen

THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER LOKALEN IMMUNITÄT
DURCH IMMUNGLOBULIN-INHALATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thaddäus KNOBLOCH
München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. D. Tympner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.1986

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER LOKALEN IMMUNITÄT DURCH
IMMUNGLOBULIN-INHALATION

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	Seite
I. Einleitung	7
1. Klinik	7
1.1 Atemwegsinfektionen im Kindesalter Diagnostik und Therapie (Tab.Nr. 1 - Seite 9a)	7
1.2 Das infekthanfällige Kind Allgemeinärztliche Betrachtungen	11
2. Inhalationsbehandlung	21
2.1 Anatomische Grundlagen	21
2.2 Physikalische Grundlagen und Geräte (Tab. Nr. 2 - Seite 23 a)	22
3. Ziel der Arbeit	24
4. Physiologie und Pathologie der lokalen Immunität	24
4.1 Lokale Immunität	24
4.2 Zelluläre und humorale Immun- reaktionen	27
4.3 Immunglobulin A (IgA)	29
4.4 IgA Mangel	30
5. Funktion der Bronchialschleimhäute - Physiologie und Pathologie	32
5.1 Einflüsse auf die Permeabilität der Bronchialschleimhäute	32
6. Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes "Zufallsorientierte Erprobung von oralen Gammaglobulingaben bei Neuge- borenen mit niedrigem Geburtsgewicht, die sich mit Rotavirus infiziert hatten" (Tab. Nr. 3 - Seite 42 a)	36

II.	Beeinflussung der lokalen Immunität durch passive Immunisierung mit Immunglobulinen	43
1.	Allgemeine Erläuterungen	43
2.	Begründung der Anwendung von INTRAGLOBIN ^R und fallweise PENTAGLOBIN ^R	47
III.	Material und Geräte	49
1.	Material - Immunglobulin-Präparate	49
1.1	INTRAGLOBIN ^R	49
1.2	PENTAGLOBIN ^R	49
2.	Geräte	50
2.1	MONSUN 722 Ultraschallvernebler (Fa. Medap, Medizinische Apparate, früher: Fa. Hense & Co.)	50
2.2	PARI-Inhalationsgeräte	50
2.2.1	PARI-Therapiegerät "CLINIC"	50
2.2.2	PARI-Therapiegerät "KOMPRESSOR 88"	51
IV.	Eigene Untersuchungen	52
1.	Proteinchemische Untersuchungen vor und nach Inhalationsgerät-Durchlauf	52
1.1	Bestimmung der Totalproteinkonzentration	52
1.2	Immunoelektrophoretische Analyse (Abb. Nr.1 - Seite 52a)	52
1.3	Bestimmung der Immunglobulin- Konzentrationen	53
1.4	Zusammenfassung	53
1.5	Danksagung an das Labor des Städt. Krankenhauses München-Harlaching	53

	Seite
V. Klinische Prüfung	54
1. Therapeutische Möglichkeiten	54
2. Passive Immunisierung der Atemwege durch inhalative Immuntherapie mit Gammaglobulinen	57
3. Selbstversuche	58
3.1 Selbstversuche, freiwillige Probanden - Verträglichkeitsprüfung	58
3.2 Durchführung der Inhalations-Therapie	59
4. Inhalationen unter klinischen Be- dingungen	60
4.1 Patient J.Sch., Agammaglobulinaemie Bruton (Tabelle Nr. 4)	60
5. Inhalation in Kinderarztpraxis und Klinik	62
6. Probandenuntersuchungen	63
6.1 Ambulant inhalierte Kinder	63
6.2 Stationär inhalierte Kinder	67
6.3 Schlußfolgerungen	70
VI. Diskussion der Ergebnisse	71
VII. Zusammenfassung	76
VIII. Literaturverzeichnis	78
IX. Danksagung	82
X. Lebenslauf	83

THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER LOKALEN IMMUNITÄT DURCH IMMUNGLOBULIN-INHALATION

I. EINLEITUNG

1. KLINIK

1.1 ATEMWEGSINFEKTIONEN IM KINDESALTER

Diagnostik und Therapie

Die häufigste Ursache einer Erkrankung im Kindesalter sind Infektionen des Respirationstraktes (36). Eine besondere Häufung findet sich im frühen Kindesalter (51). Die Aussage gilt aber im besonderen Maße in den Jahren, in denen das Kind seine Umwelt am stärksten erweitert. Kommt es im Kindergarten erstmals regelmäßig mit größeren Gruppen Gleichaltriger in ständigen Kontakt, steigt die Frequenz von INFEKTEN DER LUFTWEGE. Diese Erkrankungen werden überwiegend durch Viren, wesentlich seltener durch Bakterien verursacht. Bei den VIRUSINFEKTIONEN spielt die noch fehlende Immunisierung gegen spezielle Viren eine große Rolle. Andere Erreger hinterlassen nur eine kurzfristige Immunität, so daß es bei Kindern einer Gruppe nach kurzer Zeit zu erneuten Infektionen mit dem gleichen Erreger kommen kann. Luftwegsinfektionen sind beim Kleinkind aber nicht nur häufiger als beim Erwachsenen, sondern sie verlaufen auch anders. Dieser unterschiedliche Verlauf ist unter anderem durch stärkere Reagibilität der kindlichen Schleimhaut sowie die engeren anatomischen Verhältnisse im Respirationstrakt bedingt. Beide Faktoren zusammen bewirken oft eine stärker ausgeprägte Symptomatik, als sie von Erwachsenen her bekannt ist. Innerhalb des Kindesalters besteht eine Altersabhängigkeit der Reaktion auf Luftwegsinfektionen nicht nur

im Hinblick auf die Häufigkeit. Auch Lokalisation, Schwere und Art der Symptome können mit dem Alter wechseln. So ist beispielsweise eine Pertussisinfektion beim älteren Kind meist harmlos. Wahrscheinlich werden als Folge einer immunologischen Reifung in diesem Alter schon mehr Immunglobuline der Klasse A gebildet. Beim Säugling im ersten Trimenon fehlt dieser Schleimhautanstrich, deshalb können lebensbedrohliche Zustände auftreten. Die Ursache für die unterschiedlichen Effekte der gleichen Infektion in verschiedenen Altersstufen sind nicht alle bekannt. So erklärt die geringere Längenausdehnung des Respirationstraktes nur zum Teil das rasche Deszendieren einer Infektion beim Säugling. Der geringere Durchmesser des Respirationstraktes und die stärkere Reaktionsfähigkeit der Schleimhäute im frühen Kindesalter machen nur teilweise die stärker ausgeprägten klinischen Symptome mancher Infektionen verständlich (36).

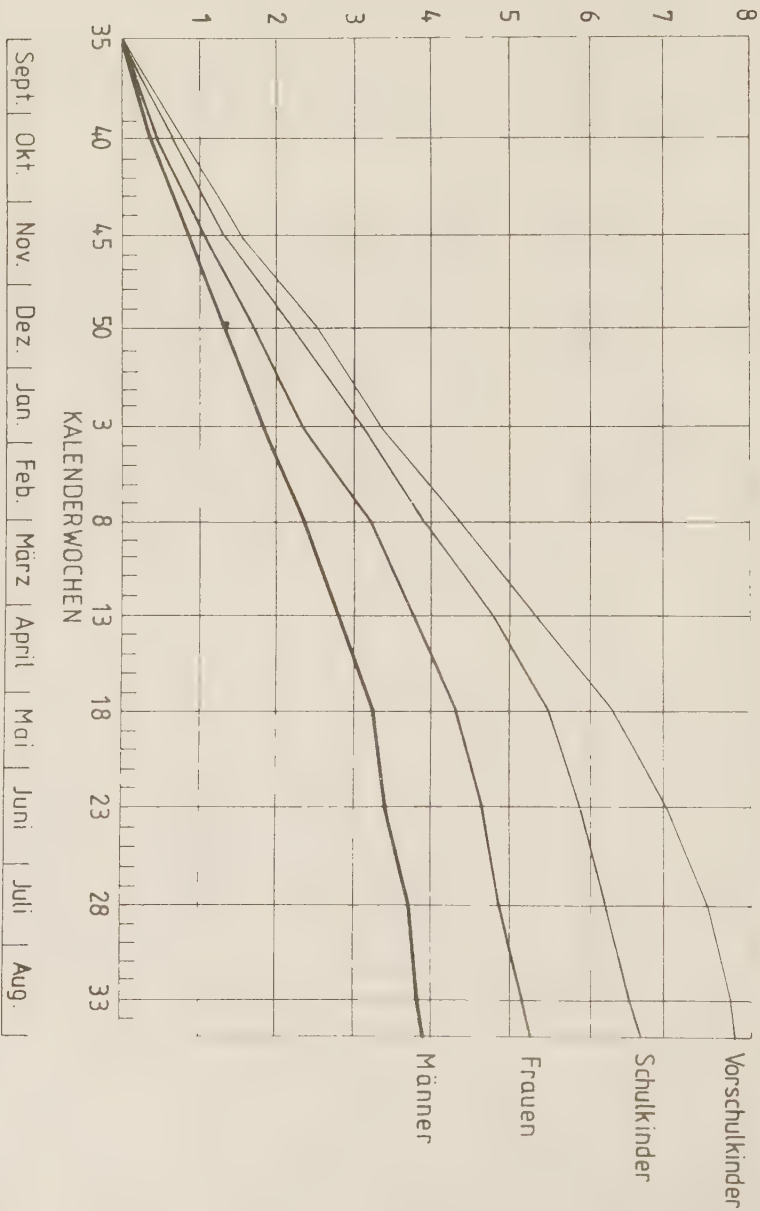
Im Gegensatz zum Kleinkindesalter sind im Schulalter Infektionen mit Streptokokken häufiger; sie können nicht nur zu einer eitrigen Tonsillitis, sondern auch zu einer Pharyngitis oder Bronchitis führen (51), obgleich auch hier die Mehrzahl der oberen Atemwegsinfekte viraler Genese sind. Haemophilus influenzae kann eine eitrige Bronchitis, aber auch die gefürchtete supraglottische Laryngitis (Epiglottitis) auslösen, Mycoplasma pneumoniae nicht nur eine Lungenentzündung, sondern ebenso eine Bronchitis oder Bronchiolitis. Als bakterieller Erreger eines Atemwegsinfektes sind weiter Pneumokokken, Bordetella pertussis und parapertussis zu nennen. Die Abgrenzung dieser bakteriellen Erkrankungen ist nicht immer leicht, gelingt aber meist aufgrund von Besonderheiten des klinischen Bildes, von Blutuntersuchungen und gegebenenfalls durch bakterielle Untersuchungsmethoden (51).

Die Diagnose der VIRUSINFEKTE wird in der Regel aus den klinischen Symptomen (z.B. gleichzeitiger Befall mehrerer Schleimhautabschnitte), und ganz besonders aufgrund epidemiologischer Zusammenhänge, z.B. durch Ansteckung in Kindergarten, Schule oder Familie, gestellt.

Nicht selten sind die Augenbindehäute mitbeteiligt (51), jedoch sollte man in diesen Fällen auch an eine allergische Reaktion denken.

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Katarrh der Atemwege durch Viren ausgelöst wurde, ist beim Kleinkind höher als 90 %. Eine große medizinische Bedeutung erhalten die virusbedingten akuten Atemwegsinfekte durch ihre Komplikationen (z.B. den sog. Infekt- oder Fieberkrampf, und das unstillbare Erbrechen mit Acetonaemie), insbesondere aber dadurch, daß sie häufig Wegbereiter für bakterielle Superinfektionen sind. Eitrige bakterielle Entzündungen des Mittelohres, der Nasennebenhöhlen oder der Lunge entstehen vor allem beim gestörten Sekretabfluß (51).

Anzahl der Atemwegsinfektionen pro Pers. u. Jahr



KALENDERMONATE

Kumulative Häufigkeit von Virus-Infektionen in den verschiedenen Altersgruppen über ein Jahr in Form gemittelter 3-Jahres-Werte (aus der Studie v DINGLE u. Mitarbeitern) (26) TABELLE Nr.1

Die wichtigere ärztliche Aufgabe besteht bei VIRUS-ERKRANKUNGEN in der rechtzeitigen Erkennung und Behandlung von Komplikationen und in der Abgrenzung ähnlicher seltener hochfieberhafter Erkrankungen bakterieller Genese (51). Bei der Behandlung von Virusinfektionen der Luftwege habe ich während meiner bisherigen Tätigkeit als Kinderarzt die besten Erfolge gehabt mit:

- a) Bettruhe
- b) Flüssigkeitszufuhr
- c) Einschränkung der Speisefzufuhr während der Fieberphase, und
- d) Antiphlogistika, wie 1. Pyrazolonderivate; 2. Salicylpräparate und 3. Paracetamol, die ich (in normalen Dosen) über 2 bis 3 Tage verabreiche.

Bakterielle Infekte sollte man gezielt antibakteriell mit Antibiotika behandeln, sonst sind unangenehme Komplikationen zu erwarten. Man kann auch einen "banalen" bakteriellen Infekt symptomatisch behandeln. In solchen Fällen ist eine genaue Überwachung des Krankheitsverlaufes sehr wichtig, um gegebenenfalls noch rechtzeitig eine Behandlung mit Antibiotika einleiten zu können, damit dem Patienten eine vermeidbare Schädigung erspart werden kann.

1.2 DAS INFEKTANFÄLLIG KIND

Allgemeinärztliche Betrachtungen

Kinder, die unter Umständen alle drei bis vier Wochen unter einem Atemwegsinfekt leiden oder über eine längere Periode Zeichen einer Rhinitis oder Bronchitis aufweisen, stellen ein häufiges und therapeutisch meist unbefriedigend zu lösendes ärztliches Problem dar. Bei rezidivierenden Katarrhen der Atemwege handelt es sich nur selten um ein spezielles Problem gestörter Infektabwehr, sondern fast immer lediglich um eine rasche Folge erneuter VIRUSINFEKTIONEN, die der ätiologischen Therapie nicht zugänglich sind. Der Mensch setzt sich im Kleinkindesalter mit einer großen Zahl verschiedener Virusarten auseinander, die katarrhalische Erscheinungen der Atemwege verursachen (50), was wahrscheinlich auf die in diesem Alter noch bestehende immunologische Unreife mit noch nicht ausreichender Bildung von Antikörpern zurückzuführen ist. Die Häufigkeit von akuten Atemwegsinfektionen im Kleinkindesalter wird im Mittel mit 6 pro Jahr angegeben, das bedeutet: Infekte mit einem mittleren Abstand von etwa 8 Wochen! Eine noch raschere Folge über einige Monate hinweg ist im Einzelfall durchaus möglich. Im Schulalter sinkt die Infekthäufigkeit auf etwa 2 - 3 Erkrankungen im Jahr. Die Kenntnis dieser Tatsachen ist für die Beratung der oft überängstlichen Mütter und zur Vermeidung unnötiger therapeutischer Maßnahmen (z.B. Tonsillektomie, Gamma-globulin-Injektionen) von Bedeutung. Die einzige therapeutische Maßnahme, die in derartigen Fällen erfolgversprechend ist, besteht in einer möglichst konsequenten Expositionsprophylaxe (50) verbunden mit einer von Fall zu Fall unterschiedlichen, gezielten Therapie.

Im Vergleich zu den außerordentlich häufig aufeinanderfolgenden Virusinfektionen, ist die Zahl derjenigen Kinder, die zu chronischen oder rezidivierenden Infekten infolge schwerer Grundkrankheiten neigen, klein (50). So ist beispielsweise die Infektanfälligkeit bei allergisch veranlagten Kindern die gleiche wie bei den anderen, jedoch überrascht uns diese Gruppe oft während eines Infektes mit verschiedenen allergischen Reaktionen, z.B. Asthma bronchiale, Pseudocroup. Bei anhaltender Bronchitis, insbesondere aber bei wiederholten Pneumonien, ist an eine Mucoviscidose zu denken und ein Schweißtest durchzuführen. Noch seltener ist eine gestörte Infektabwehr durch Antikörpermangel oder zelluläre Immundefekte. Nur wenn ein Immunglobulinmangel nachgewiesen wurde, ist bei rezidivierenden Atemwegsinfekten eine entsprechende Substitution angezeigt (50).

Schon im Säuglings- und Kleinkindesalter muß daran gedacht werden, daß eine chronische Rhinitis bzw. Bronchitis allergisch bedingt sein kann. Der Nachweis ist zunächst oft nicht einfach. Eine positive Familienanamnese und das Auftreten anderer Manifestationen der atopischen Erkrankungen, das Säuglingsektzem, oft als Milchschorf bezeichnet, sind eine Stütze für diese Hypothese. Ein hoher IgE-Spiegel von ca. 0.003 mg/ml im Serum spricht ebenso wie der Nachweis einer Eosinophilie im Blut und im Nasensekret für eine Allergie (50).

Der Begriff der chronischen Bronchitis, der nach Definition der WHO für das Erwachsenenalter verwendet wird - Husten und Auswurf mindestens 3 Monate im Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren - ist unter anderem wegen anderer ätiologischer Faktoren, für die Pädiatrie nicht

praktikabel. Doch kommt es verhältnismäßig häufig vor, daß auch ein Kind nach einem akuten Atemwegsinfekt noch über längere Zeit, manchmal über Monate, eine eitrige Rhinitis und Bronchitis aufweist (50). Die Ursache dafür ist oft in einer falschen Behandlung zu suchen, z.B.

- a) durch Einsetzen nicht-wirkender Antibiotika,
- b) durch Nichteinhalten der vom Arzt verordneten Behandlungsmethode durch die Eltern,
- c) durch zu lange dauernde symptomatische Behandlung,
- d) durch Behandlung mit homöopathischen und zu schwach wirkenden Pflanzenpräparaten.

Neben den oben erwähnten Ursachen sind oft zwei spezielle Krankheitszustände hierfür verantwortlich: die chronische Entzündung einer hyperplastischen Rachenmandel und eine Sinusitis (50). Anhaltende Infekte der oberen Luftwege führen nämlich zu einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes im Rachenraum - Adenoiditis. Jeder Schnupfen bei einem dreijährigen und älteren Kind kann zu einer Sinusitis maxillaris führen. Auf diese Art entstandene Eiterherde, die nicht beseitigt wurden, führen zu keiner vollständigen Ausheilung. Wenn über 14 Tage anhaltende Bronchitiden sich während ein bis zwei Jahre häufiger wiederholen, oder wenn mehrmals eine Otitis aufgetreten ist, kann die Adenotomie eine deutliche Besserung bewirken. Eine Sinusitis, die durch eine Röntgenaufnahme nachzuweisen ist, ist oft die Ursache nicht nur einer anhaltenden Rhinitis, sondern auch einer langdauernden Bronchitis (sinobronchitisches Syndrom) (50).

Besteht nach einer akuten Atemwegsinfektion über 14 Tage hinaus eine eitrige Bronchitis und sind die obengenannten Krankheitszustände ausgeschlossen, so ist eine bakterielle Superinfektion der Bronchialschleimhaut

anzunehmen. Da langwierige hartnäckige Bronchitiden zu bestimmten Zeiten gehäuft beobachtet werden, ist der Verdacht naheliegend, daß es sich um die Folge bestimmter schwer verlaufender Virusinfektionen handelt, z.B. Influenza, Parainfluenza. Sie führen oft zu einer tiefgreifenden Schleimhautschädigung mit nachfolgender bakterieller Besiedlung, u.a. weil durch Schädigung des Flimmerepithels die Selbstreinigung des Bronchialbaumes verschlechtert wird (50).

Eine über viele Monate anhaltende Bronchitis führt zu Bronchiektasen, die sich im Kindesalter langsam entwickeln und oft schwer entdeckt werden (50). Bei diesen so erkrankten Kindern handelt es sich oft um humorale Antikörpermangel-Syndrome, wie beispielsweise eine A-Gammaglobulinaemie vom Typ BRUTON (7). Gleiche Krankheitsbilder können auch bei Phagozytose-Störungen auftreten (43).

Immer wiederkehrende Erkrankungen der oberen Luftwege im Kindesalter haben unterschiedliche Ursachen. Virus- und bakterielle Infektionen, allergische Reaktionen und angeborene Defekte erfordern unterschiedliche Behandlungsweisen.

Falls als Ursache rezidivierender oder langanhaltender Atemwegsinfekte eine Sinusitis oder Rachenmandelhyperplasie, ein immunologischer Defekt, ein Fremdkörper, eine Mucoviscidose und bronchopulmonale Mißbildung ausgeschlossen werden konnten, bleiben nur wenige therapeutische Maßnahmen, die erwiesenermaßen sinnvoll sind, um weitere Rezidive zu verhüten oder zu vermindern (50).

Die wesentlichste Maßnahme besteht in dem Versuch, das Kind eine Zeitlang vor erneuten Infekten zu bewahren. Auch wenn die Auseinandersetzung mit bestimmten Virus-

infektion hierdurch nur auf einen späteren Lebensabschnitt verschoben wird, ist diese Maßnahme sinnvoll, da offensichtlich durch vorausgegangene Schleimhautläsionen rasch folgende Atemwegsinfekte schwerwiegender verlaufen. Die Tatsache, daß einige Kinder prinzipiell beim Familieninfekt mit einer Bronchitis reagieren, während andere Familienmitglieder lediglich eine Rhinopharyngitis haben, kann zum Teil durch vorausgegangene schwere Schleimhautentzündungen erklärt werden. Die Expositionsprophylaxe kann darin bestehen, ein Kind für einige Wochen oder Monate aus dem Kindergarten zu nehmen und dafür zu sorgen, daß es möglichst nicht zu Kontakten mit frisch erkrankten Personen, auch aus dem Familienkreise, kommt (50). Eine solche vorteilhafte Lösung ist leider in der Praxis nicht immer durchführbar, weil die familiären Verhältnisse dies oft nicht erlauben, da z.B. berufstätige Mütter oft gezwungen sind, das nur "leicht erkrankte" Kind in den Kindergarten zu schicken. Die Eltern müssen darauf hingewiesen werden, daß ein bei ihnen selbst nur harmloser, möglicherweise in Form von leichten Halsschmerzen sich äußernder Infekt, die Ursache für eine schwere Erkrankung ihres Kindes sein kann. Bei entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen, z.B. Mundschutz der Mutter, läßt sich auch innerhalb der Familie vermeiden, daß ein Infekt jedes Mitglied betrifft. Die Expositionsprophylaxe kann weiterhin in einem Erholungsaufenthalt in einem weniger gefährdeten Milieu bestehen (50).

Ein Teil der positiven Auswirkungen sogenannter "Klimakuren" an der See oder im Gebirge ist wahrscheinlich auf eine Expositionsprophylaxe zurückzuführen (50). - dort wo weniger Viren sind, werden auch weniger Virusinfektionen vorkommen. Außerdem kommen die Kinder in

Kontakt mit zahlreichen neuen Allergenen, sie sind jedoch noch nicht im Stande mit diesen pathologische Reaktionen zu zeigen. Bei dem häufigeren Aufenthalt im Freien während einer "Kur" ist die Infektionsmöglichkeit deutlich geringer. Die Ansammlung einer größeren Zahl von Kindern (Kinderheim), bedeutet allerdings auch hier eine Infektgefährdung (50).

Es ist nicht einfach, die Wirkung anderer, für heilsam gehaltener Faktoren in Kurorten zu beweisen. Luftverschmutzung hat, u.a. nach Untersuchungen in der C.S.R. einen ungünstigen Einfluß auf die Anfälligkeit der Atemwege, wie übrigens auch das "Mitrauchen" des Kindes in verrauchten Räumen. Reinere Luft - soweit in Kurorten gewährleistet - ist deshalb günstig. Am Meer, z.B. an der Nordseeküste bewirkt die Inhalation des Meerwasser-aerosols in der Brandungszone eine Sekretolyse(50), die wiederum bei Kindern zur Heilung der Schleimhäute der Luftwege nicht unbedingt erforderlich und wichtig ist. Während der ersten Infektphase bei einer geschwellenen und trockenen Schleimhaut reicht oft ein Codeinpräparat. Das Kind hustet weniger, schläft ruhiger und die Eltern sind auch beruhigt. Und wenn dann der Erreger nicht zu virulent wird, besorgt der kindliche Körper selbst den Rest ohne "sekretorische Hilfe" von außen zu benötigen. Bei einem Kind wird der Husten in der Endphase eines Atemwegsinfektes immer "schleimig-locker".

Bei allergisch bedingten Atemwegserkrankungen ist die Änderung des Allergenmilieus (Karez) manchmal vorteilhaft. "Die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen soll durch "Abhärtung" gebessert werden; wir wissen bisher zu wenig was "Abhärtung" ist" (50).

Die Krankheitsbezeichnung "Erkältung" verleitet leider viele Mütter zu der Meinung, Rezidive ließen sich durch warme Bekleidung vermeiden oder dadurch, daß das Kind während der kalten Jahreszeit in der Wohnung gehalten würde. Es ist eine dankbare Aufgabe, hier im ärztlichen Gespräch aufklärend zu wirken. "Frösteln" vor Ausbruch eines Luftwegskatarrhs ist bereits ein erstes Zeichen der Erkrankung und nicht seine Ursache; experimentell ließ sich durch Abkühlung ohne Infektion nie eine Entzündung der Atemwege auslösen (50), ausgenommen "allergische Entzündungen" bei Patienten mit gesteigerter Empfindlichkeit des Atemwegssystems auf Reize, und meistens schon bestehender Hyperplasie der Schleimhaut und der glatten Muskulatur des ganzen Bronchialsystems (14).

Zur Verhütung rezidivierender Infekte werden eine ganze Reihe von Medikamenten, teils homöopathischer, teils sogenannter "biologischer" Art angeboten. Für keines dieser Mittel ist bisher der Beweis der Wirksamkeit erbracht. In der Regel wird bei diesen Medikamenten eine monatelange Anwendung gefordert (50) - "business-Denken". Wegen der spontanen Änderung der Infekthäufigkeit werden deshalb nach einem so langen Zeitraum auch "Erfolge" gesehen (50). Die Wirkung von homöopathischen Medikamenten hat man bis heute noch nicht wissenschaftlich exakt nachweisen können. Vitamin C in sehr hohen Dosen von einigen Gramm pro Tag soll in der Lage sein, Infekte zu verkürzen, aber nicht völlig zu vermeiden (50).

Infolge gehäufter Infekte des Nasen-Rachen-Raumes kommt es zu einer Hyperplasie der Rachen- und Gaumenmandel, was als Reaktion ihrer Abwehrfunktionen bewertet wird (50). Man beobachtet aber auch, daß die Gaumenmandel klein, zerklüftet und herb, sowie entzündlich verändert aussehen kann. Dies geschieht infolge der Zerstörung des lymphatischen Gewebes durch immer wiederkehrende erneute Infekte über einen längeren Zeitabschnitt (36).

Auf akute Entzündungen im Nasen-Rachen-Raum reagieren die chronisch entzündeten Tonsillen wesentlich weniger stark, wie das sonst beim Klein- und Schulkind mit seinem kräftig entwickelten lymphatischen Apparat der Fall ist. Die pathologisch-anatomische Veränderung der chronisch entzündeten Tonsillen kann je nach Fortschritt des Prozesses unterschiedlich sein. Während der Frühphase ist eine markige Schwellung mit lokalen Entzündungsherden charakteristisch; später beherrscht Narbengewebe das Bild (36).

Da die Rachenmandel der direkten Inspektion nicht zugänglich ist, muß der Arzt die Verdachtsdiagnose einer Hyperplasie aufgrund von bereits bekannten, indirekten Zeichen stellen. Da in Einzelfällen durch eine seitliche Röntgenaufnahme der Halsweichteile die Vergrößerung der Rachenmandel nachgewiesen werden kann, ist die unangenehme digitale Untersuchung des Nasen-Rachen-Raumes nicht immer unbedingt notwendig (36).

Eine Tonsillenhypertrophie kann sich zurückbilden, was beobachtet werden kann, wenn die Infektpausen länger anhalten; sie kann aber auch in eine chronische Tonsillitis übergehen (36). Eine chronische Adenotonsillitis bringt die Gefahr einer Komplikation im Sinne eines Rezidivs, Sino-Bronchitis-Pneumonie, Otitis Media, Glomerulonephritis, oder eines rheumatischen Fiebers mit sich. Differentialdiagnostisch muß man sich durch eine Verlaufskontrolle davon überzeugen, ob die Vergrößerung der Tonsillen nicht nur die kurzfristige Folge einer akuten Entzündung ist. Bei lange anhaltender Gaumenmandelhyperplasie sollte man mit einer Tonsillektomie nicht lange warten. Eine chronisch rezidivierende

Adenotonsillitis mit Temperaturerhöhung und lokalen Lymphdrüsenentzündungen wäre auch eine Indikation zu einer Adenotonsillektomie (36).

Nach der akuten Phase der lokalen Komplikationen, wie Peritonsillarabszeß (selten bei Kindern), abszedierende Lymphadenitis colli, sollte eine Adenotonsillektomie vorgenommen werden (36).

Schwere Allgemeinerkrankungen können durch eine chronische Adenotonsillitis unterhalten werden. Finden sich Hinweise dafür, sollte die Operation bei Sepsis, rheumatischem Fieber und Glomerulonephritis durchgeführt werden (36).

Allgemein neigt man heutzutage dazu, bei rezidivierender Adenotonsillitis speziell bei Kleinkindern, zuerst nur eine Adenotomie durchzuführen. Man nimmt an, daß die anatomisch größeren und günstiger gelegenen Gaumenmandeln bei einer Hyperplasie seine größere Fähigkeit haben, sich zurückzubilden als die Rachenmandel.

Die gegenwärtigen Behandlungsmethoden der vorher beschriebenen Erkrankungen haben uns im Vergleich zu den vergangenen Jahren weitgehende Erfolge gebracht. Gemeint ist eine individuelle, gezielte Therapie bei allen Infekten mit bewährten und erprobten Methoden. Dazu wären noch einmal die Behandlungsrichtlinien bei diesen Erkrankungen zu erwähnen:

Bettruhe und Flüssigkeitszufuhr während der fieberhaften Infekphase,

Antiphlogistika bei viralen, und

möglichst durch Antibiogramm bestimmte Antibiotika bei bakteriellen Infekten.

Bei schwer verlaufenden Virusinfektionen, z.B. Virus-Pneumonien, muß auch an den Einsatz von Immunglobulinen gedacht werden. Jedoch befriedigen uns Kinderärzte die ständige "Anfälligkeit" und "Rezidivneigung" dieser Infekte bei manchen Kindergruppen - speziell in den kälteren Jahreszeiten - nicht. Dieses noch ungelöste Problem gibt vielen die Anregung nach neuen therapeutischen Wegen zu suchen.

Eine gezielte Behandlung dieser Erkrankungen "an der Stelle des Geschehens" müßte den gewünschten Erfolg bringen. Eine lokale Therapie mit fertigen Antikörper-Immunglobulinen, würde meiner Überzeugung nach, neue therapeutische Wege aufzeigen. Eine Immunglobulinbehandlung über die Blutbahn ist uns schon seit langem bekannt - die Atemwegsbahn ist bis heute noch zu wenig erforscht, könnte jedoch zu dem gewünschten Erfolg führen. Ich denke dabei an Inhalieren mit Immunglobulinen, Präparaten mit sekretorischen IgA oder einer lokalen Gabe von IgA-Konzentraten. In manchen Fällen müßte man eine derartige Behandlung mit einer gezielten Antibiose ergänzen. Es könnte vorkommen, daß gegen den gerade vorhandenen Antigen-Krankheitserreger noch keine fertigen Antikörper im angewandten Immunglobulin-Präparat vorhanden sind.

2. INHALATIONSBEHANDLUNG

2.1 Anatomische Grundlagen

Die Lungen sind eine große, zusammengesetzte alveolotubuläre Fläche. In Bezug auf die Anatomie und Physiologie des Bronchialbaumes ist die Oberfläche der Lunge etwa 100 m² groß. Das entspricht in etwa der Größe des Marktplatzes einer kleinen Stadt. Die Oberfläche des menschlichen Körpers beträgt dagegen nur 1-2 m². Entsprechend der Verzweigung des Bronchialbaumes können in die kleinsten Aussackungen nur Teilchen von geringer Größe vordringen. Siehe dazu Tab. Nr. 2. Wenn man mit einer Inhalationstherapie eine so große Oberfläche behandeln kann, erzielt man auch eine dementsprechende lokale Wirkung. Sie ist oft durch eine orale oder parenterale Injektionstherapie allein nicht zu erreichen (4).

Auf dem Vehikel der ständig ein- und ausgeatmeten Luft, kann die große Kontaktfläche des Bronchial- und insbesondere des Alveolarsystems erreicht werden (12). Die Epithelien des Tracheobronchialbaumes sind dauernd von einer schützenden und physikalisch-chemisch aktiven Schleimschicht bedeckt. Die Flimmerhaare des Tracheobronchialepithels ragen in die Hohlräume hinein und sorgen für eine dauernde Sekretbewegung nach außen; z.B. bewegt sich die Schleimdecke in der Trachea in 1 Stunde nur ca. 10 - 15 cm vorwärts. Unter physiologischen Bedingungen ist die Tracheobronchialschleimhaut mit wässrigem Schleim bedeckt, der bei 37.0 °C Körpertemperatur und 100 % relativer Luftfeuchtigkeit

zusammen mit festen Partikeln durch die Zilien mit einer Geschwindigkeit von 1 cm/min. in Richtung Glottis fortbewegt wird (4).

2.2 Physikalische Grundlagen und Geräte

Jedes Inhalationsgerät liefert ein unterschiedlich großes Tröpfchenspektrum, das zwischen sehr kleinen und relativ großen Teilchen schwankt. Für die Lungengängigkeit ist es wichtig zu wissen, welcher Anteil des Aerosols den größten Teil des Volumens ausmacht. Es kann beispielsweise die Zahl der kleinsten Teilchen von 1 - 3 M sehr viel größer sein, als die der relativ großen Teilchen, und trotzdem machen die zahlenmäßig wenigen großen Teilchen den größten Teil des Volumens des produzierten Aerosols aus. Das Tröpfchenspektrum kann sich aufgrund der Entfernung vom Aerosolgerät, durch Kondensation oder durch Wasserverlust vergrößern oder verkleinern (13).

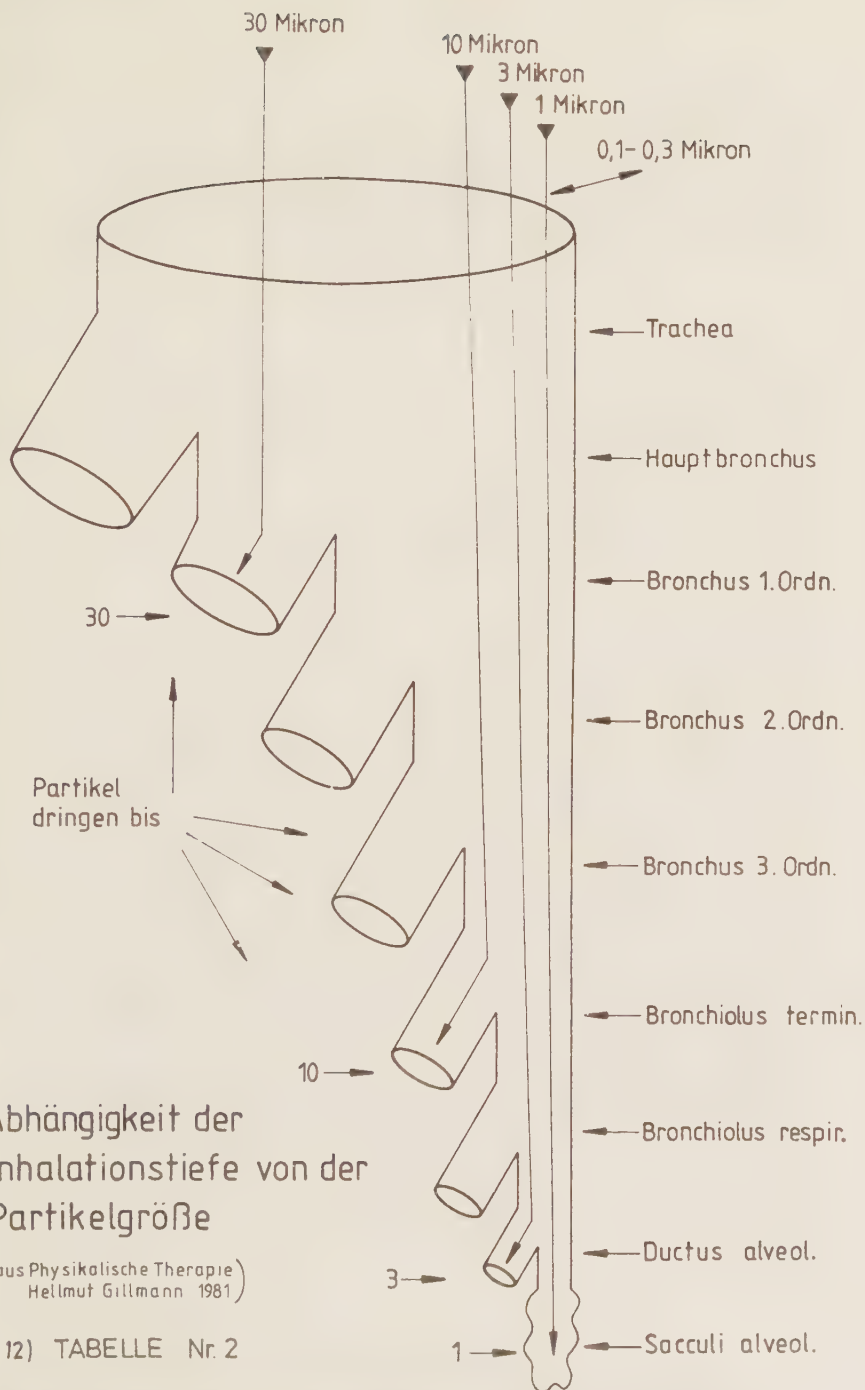
Kleine Teilchen gehen weiter in die Lunge, größere Teilchen transportieren größere Mengen von Medikamenten. Herzog behauptet, daß Teilchengrößen von 1 - 20 M überall hingehen können. Neben der Teilchengröße ist die Größen- und Mengenverteilung sehr wichtig. Deshalb sind Ultraschallvernebler mit einem homogenen Aerosol für die Behandlung des Bronchialsystems günstiger (4).

Ist die Eigenkinetik der Partikel größer als die spontane Atmung, so schlagen sich die Partikel im Zerstäuber selbst oder in den oberen Luftwegen nieder.

Düsenvernebler erzeugen ein Aerosol zwischen 1 - 30 M;

(geringe Nebeldichte, hohe Eigenkinetik) deshalb kommen die Partikel relativ schnell zum Niederschlag in den Atemwegen. Das breite Tröpfchenspektrum hat den Vorteil, sämtliche Atemwege erreichen zu können. Durch die große Eigenkinetik der Tröpfchen werden jedoch die großen und zentralen Bronchien bevorzugt. Durch die geringe Nebeldichte kommt es bei Anwendung von Pharmaka selbst beim Inhalieren nur selten zur Überdosierung. Ultraschallvernebler produzieren ein homogenes Aerosol der Tröpfchengröße 0.5 - 5 M und hoher Dichte. Die Eigenkinetik der Partikel ist gering, deshalb kann man kleine Bronchien und Alveolen gut behandeln. Der Nachteil von Ultraschallverneblern ist, daß ein Teil des Aerosols wieder ausgeatmet wird. Treibgasvernebler erzeugen ein sehr homogenes Aerosol von 5 M. Da die Eigengeschwindigkeit entsprechend hoch ist, schlägt sich der größte Teil des "Hubes" $\pm 80 - 90 \%$, durch Turbulenzen bedingt, im Rachen nieder (29).

Bei Erkrankungen der oberen Luftwege (Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis) kann mit grobdispersem Nebel gearbeitet werden. Wenn die Bronchiolen und Alveolen erreicht werden müssen, sind Tröpfchengrößen von 1 - 10 M erforderlich. Bei Tröpfchengrößen über 10 M kann die Peripherie nicht erreicht werden; sind die Tröpfchen im Durchschnitt unter 0.5 M, so werden sie zum Teil, sind sie unter 0.3 M, so werden sie zum größten Teil wieder ausgeatmet (12). Die Tröpfchengröße des Aerosols muß so beschaffen sein, daß der Tröpfchen-niederschlag in dem erkrankten Teil des Atemtraktes erfolgt. Ein Tröpfchen von 10 M ist etwa 1000 mal schwerer als ein Tröpfchen von 1 M. Aerosolpräparate mit einer Tröpfchengröße unter 30 M zeigen eine charakteristische Schwebefähigkeit ("Nebel schlägt sich nicht nieder" (12).



Abhängigkeit der Inhalationstiefe von der Partikelgröße

(aus Physikalische Therapie)
Helmut Gillmann 1981)

(12) TABELLE Nr. 2

Geschwindigkeit des Inhalates = Geschwindigkeit der eingeatmeten Luft

3. ZIEL DER ARBEIT

PRÜFUNG DER FRAGE, OB DIE LOKALE PASSIVE IMMUNISIERUNG DER SCHLEIMHÄUTE DES RESPIRATIONSTRAKTES MIT IMMUN-
GLOBULINEN PROPHYLAKTISCHE UND THERAPEUTISCHE BEDEUTUNG HAT.

4. PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER LOKALEN IMMUNITÄT

4.1 LOKALE IMMUNITÄT

Die meisten normalen Sekrete, die die Schleimhäute befeuchten, enthalten neben anderen Proteinen alle fünf Ig-Klassen (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), die auch im Serum vorhanden sind. Im Verhältnis zu ihrer Konzentration im Serum, ist IgA jedoch in größerer Menge vorhanden, gefolgt von IgE bei Allergikern und IgM. Diese Proteine sind in den Sekreten stärker konzentriert, was auf ein selektives Transportphänomen oder auf lokale Synthese hinweist. In den meisten biologischen Flüssigkeiten liegt IgG in Konzentrationen vor, die aufgrund einer einfachen Transsudation vom Serum her zu erwarten sind. Bei einer Entzündung steigt die IgG-Konzentration als Folge erhöhter Transsudation vom Serum her, wie auch durch Infiltration des Organs mit IgG-produzierenden Zellen (39).

Es ist bekannt, daß makromolekulare Antigene die Schleimhautbarriere, deren vollständige Undurchlässigkeit früher angenommen wurde, in signifikanten Mengen penetrieren können. Diese Antigen erreichen die lymphoiden Zellen in der Submukosa und stimulieren die Produktion von Antikörpern der IgA-Klasse (39).

Wenn der Antikörper erst synthetisiert und von der Plasmazelle in der Mukosa sezerniert ist, wandert er in zwei Richtungen: entweder in das Lumen als sekretorisches IgA oder durch Diffusion über die Lymphgefäße in die Zirkulation. IgA wird in der Flüssigkeit des Lumens gefunden als eine Komponente der mukösen Schutzschicht, die die gastrointestinalen und respiratorischen Trakte bedeckt (39).

Eine lokale Produktion von IgA im Schleimhautbereich ist einduetig nachgewiesen worden. Der überzeugende Nachweis der Antikörperbildung in der Schleimhaut gelang durch Untersuchungen von Ogra und Karzon (25), in denen gezeigt wurde, daß die lokale Applikation von Polio-Impfstoff auf die respiratorischen Schleimhäute zu einer Bildung von IgA-Antikörpern in den Sekreten führt (39).

Schutz gegenüber Virusinfektionen durch sekretorische Antikörper ist mit einer großen Anzahl unterschiedlicher Viren, wie auch mit Mycoplasmen nachgewiesen worden. Es ist gezeigt worden, daß die Resistenz gegenüber viralen Infektionen, z.B. gegenüber Rhinovirus im Respirationstrakt, am besten mit dem Spiegel von Antikörpern des IgA-Typs korreliert, und zwar eher in den Sekreten des Respirationstraktes als mit Serumtitern (39).

In Beziehung zur bakteriellen Immunität ist die Bedeutung des sekretorischen Systems weniger gut definiert. In den

verschiedenen externen Sekreten sind antibakterielle Antikörper nachweisbar. Oral oder intestinal gefundene Bakterien können von IgA-Antikörpern überschichtet sein (39).

Eine Untersuchung von Patienten mit IgA-Mangel durch Buckley und Mitarbeiter (8) läßt vermuten, daß diese Patienten ein sehr häufiges Auftreten von Antikörpern (IgE) gegen Nahrungsmittel- und Milchproteine in ihrem Serum aufweisen. Es scheint, als ob deren Gastrointestinaltrakt durchlässig ist und die Penetration von größeren Mengen makromolekularer Antigene erlaubt (39). Eine orale Therapie mit Gammaglobulinen bei Neugeborenen, die in einem gesonderten Abschnitt dieser Arbeit beschrieben wird, beweist, daß man in den Gastrointestinaltrakt eingedrungene Antigene neutralisieren, binden kann. So kann man auch bei Patienten mit IgA-Mangel, bei denen Antikörper gegen Nahrungsmittel und Milchproteine vorhanden sind, während einer klinisch manifesten Phase den gleichem Therapieversuch unternehmen.

Wenngleich das IgE im Normalserum nur in niedriger Konzentration vorliegt, ist es jedoch bei atopischen Personen mitunter bis auf das 10-fache erhöht. Es besitzt die Fähigkeit sich mit dem Fc-Teil des Moleküls an Zelloberflächen, besonders an Mastzellen und basophilen Leukozyten, anzulagern. Die über den Fc-Anteil an der Zelle verankerten IgE-Moleküle sind in der Lage, mittels der Fab-Anteile Antigene zu binden. Die Interaktion von zellständigen IgE-Molekülen mit dem entsprechenden Antigen kann Symptome der Anaphylaxie auslösen. Ein zellgebundener IgE Antikörper kann für Wochen oder ein paar Monate am Gewebe haften bleiben, er hat also eine wesentlich längere Halbwertszeit als im Serum (20).

Bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Rhinopathia vasomotorica wurde das IgE sowohl im Serum als auch im Nasensekret bestimmt. Es zeigte sich, daß allein aus der IgE-Konzentration im Nasensekret nicht auf eine allergische Rhinitis geschlossen werden kann. Wenngleich die im Serum gemessene IgE-Konzentration in der Regel deutlich niedriger lag als im Nasensekret. Daraus muß geschlossen werden, daß zumindest ein Teil des im Nasensekret befindlichen IgE lokal in der Mukosa gebildet wird. Dies stützt die derzeitigen Versuche zur lokalen Desensibilisierung der Nasenschleimhaut (53) .

Darüber hinaus werden IgE und IgE-Antikörper häufig in Tränen, Nasenpolypen, Nasensekreten von allergischen Patienten gefunden. Es sind keine Beweise dafür bekannt, daß es einen sekretorischen IgE-Typ gibt. Da jedoch recht große Mengen IgE-bildender Plasmazellen im Respirations-trakt und ebenso im Gastrointestinaltrakt gefunden werden, ist es denkbar, daß IgE zumindest teilweise lokal produziert wird (1) .

4.2 ZELLULÄRE UND HUMORALE IMMUNREAKTIONEN

In einer normalen Phagozytose wird die "fremde Substanz" durch Granulozyten und Makrophagen in ihren Zellkörper aufgenommen und durch Verdauungsenzyme vernichtet. Gleichzeitig jedoch aktivieren Makrophagen gemeinsam mit der Fremdschubstanz auch B- und T-Lymphozyten. Ein Teil der T-Lymphozyten reift zu Killer-Zellen, die direkt fremde Zellen, Transplantate, virusinfizierte Zellen, Tumorzellen und Bakterien vernichten können.

Andere T-Lymphozyten sind Helfer- oder Suppressorzellen. Sie beeinflussen die Immunantwort der B-Lymphozyten und auch der Makrophagen. Die meisten Antigene, wie korpuskuläre und Proteinantigene, benötigen zur Initiierung der Immunreaktion mit nachfolgender Antikörperbildung die Kooperation der T-Zellen mit den B-Zellen in der Antigen-erkennungsphase. Diese Funktion wird den T-Zellen, genannt Helferzellen, zugeordnet, was auch experimentell nachgewiesen wurde. Eine weitere regulierende T-Zellen-Population hemmt die Immunreaktion; man hat sie als Suppressorzellen bezeichnet (11).

B-Lymphozyten vermehren sich und reifen in wenigen Tagen zu Plasmazellen. In kürzester Zeit können reife Plasmazellen große Mengen spezifischer Immunglobuline gegen den "Feind" herstellen und ins Blut abgeben. Andere B-Zellen bleiben als immunologisches Gedächtnis im Körper für den Fall, daß später der gleiche "Feind" wieder auftauchen sollte. Sie sind dann sofort bereit, genügend Abwehrmoleküle, die Immunglobuline, zu produzieren.

Diese Immunglobuline sind ganz spezifisch gegen bestimmte Oberflächenstrukturen des Fremdkörpers gerichtet. Und nur dieser Fremdkörper wird selektiv vom Immunglobulin erkannt und festgehalten. Toxine, Viren und kleinere Bakterien werden dadurch bereits inaktiviert. Sie werden mit Immunglobulinen beschichtet und damit für die Granulozyten und Makrophagen schmackhafter (Opsonierung). Diese Freßzellen phagozytieren bevorzugt die mit Immunglobulinen beklebten Partikel.

Doch ist eine weitere Steigerung der Abwehr vorprogrammiert. Nach Bindung des Immunglobulins an die Fremdoberfläche, aktiviert dieser Immunkomplex Komplement klassisch über

C₁ oder alternativ ab C₃. Das aktivierte Komplement kann nun zweierlei bewirken: es kann in die Membrane der angegriffenen Zelle, in die Hülle des Virus oder die Wand des Bakteriums ein Loch fressen (Lyse), oder es kann in den Fällen, in denen eine Lyse durch widerstandsfähige Wandstrukturen nicht möglich ist, diese Wand so mit Komplementfaktoren bekleben, daß die Makrophagen und Granulozyten angelockt werden, diesen Komplex zu verdauen.

Oberflächenrezeptoren von Granulozyten und Makrophagen erkennen und fixieren Komplement und die Antikörper anhand des Fc-Teils des IgG-Moleküls. Durch diesen Vorgang wird die Phagozytoseleistung entscheidend beeinflußt (41).

Die Wirksamkeit von Antikörpern gegen Bakterien ist auf das Zusammenspiel von phagozytierenden Zellen und Serumkomplement angewiesen. Das konnte von Menzel et al. an der Phagozytose und intrazellulären Abtötungsleistung von E.coli in humanen Granulozyten gezeigt werden (41).

Ziel der zellulären und humoralen Immunreaktion ist es, für den Organismus schädliche Substanzen sofort nach ihrer Entstehung oder nach ihrem Eindringen zu erkennen, sie zu vernichten und den Organismus gesund zu erhalten.

3 IMMUNGLOBULIN A (IgA)

Ein besonderer Antikörper ist das Immunglobulin A (IgA). Es kommt im Serum und den Sekreten vor. Extravaskulär findet die Synthese, nach lokaler antigener Stimulierung, hauptsächlich in den lymphatischen Geweben des Darmes und Respirationstraktes statt. Bei einem Menschen, der IgA produzieren kann, reagiert die Schleimhaut auf Antigenkontakte mit der Produktion sekretorischer IgA-Antikörper - das vorherrschende Immunglobulin in den Sekreten und erste Verteidigungslinie des Organismus, und verteidigt sich so gegen das Eindringen der Antigene (23). Sekret-IgA ist ein Dimer, dessen Teile durch ein besonderes Transport- oder Sekretstück "secretory piece" - verbunden sind, das die Sekretion des IgA-Moleküls erleichtert, und es gegen enzymatischen Abbau widerstandsfähiger macht. Als sog. "sekretorisches IgA" erscheint es in einer Reihe von Sekreten, wie Tränenflüssigkeit, Nasensekret, Speichel, Kolostrum, und schützt die dortigen Schleimhäute vor Besiedlung durch pathogene Keime und Viren.

Verminderung der IgA-Konzentration im Serum und in Körpersekreten auf nicht nachweisbare Werte. Die Störung liegt nicht bei der Synthese des Proteins, sondern bei seiner Ausscheidung oder bei der Ausreifung der B-Zellen in Plasmazellen. Man muß hier die Möglichkeit einer übermäßigen Suppression (T-Suppressorzellen) oder einer mangelhaften Förderung (durch T-Helferzellen) erwägen. Bei der Diagnose sind strenge Kriterien zur Bestimmung der Immunglobulinkonzentration des IgA unerlässlich (15).

Es wurde gezeigt, daß zirkulierendes IgA nicht auf die Schleimhautoberfläche sezerniert wird, sondern nur lokal produziertes; das injizierte Präparat gelangt also nicht an den erwünschten Wirkungsort (15).

4.4 IgA-MANGEL

Man nimmt an, daß Patienten mit selektivem IgA-Mangel, Antikörper gegen IgA besitzen und damit auf Immunglobulininfusionen mit einem schweren anaphylaktischen Schock reagieren können (15). Aus diesem Grunde muß beim Einsatz von IgA-haltigen Präparaten in solchen Fällen das Krankheitsrisiko abgewogen werden.

Ein Mensch, der nicht durch sekretorisches IgA geschützt ist, kann symptom- und beschwerdefrei sein, - andererseits können schwere Verlaufsformen von sinobronchopulmonalen Infekten, Sprue-ähnlichen gastrointestinalen Symptomen, Atopien und Autoimmunerkrankungen ablaufen. So haben Kinder, die an einem passageren oder konstitutionellen Mangel an IgA-Globulin leiden, häufig eine chronische Rhinitis.

Taylor et al. (1973) berichten, daß bei Kindern atopischer Eltern, bei denen im 3. Lebensmonat ein IgA-Mangel festgestellt wurde, sich innerhalb des 1. Lebensjahres die Atopie manifestiert (Ekzem und positive Allergiehauttests). Im Gegensatz hierzu finden sich im späteren Leben bei Atopikern höhere IgA-Titer als bei Nichtatopikern (23).

Eine Sensibilisierung gegen IgA kann erfolgen durch materno-fetale Transfusion, Kolostrum, Frauenmilch, Kuhmilch (Kreuzreaktion des bovinen IgA mit menschlichem IgA), Injektionen irgendwelcher γ -globulinhaltiger Blutpräparate, sowie bei Frauen durch fetomaternal Transfusion. Für die therapeutische Verwendung bei Patienten mit IgA-Mangel, sollten deshalb Präparate verwendet werden, die nach Möglichkeit kein IgA enthalten (15).

Mit immunchemischen Methoden untersuchte man im Bronchialsekret die beiden Komponenten des Immunglobulin-A-Systems, das niedermolekulare 7s- und das hochmolekulare sekretorische 11s-IgA. Es zeigte sich, daß auch hier ein altersabhängiger Reifungsprozeß im Laufe der Entwicklung stattfand. Die Konzentrationen des sekretorischen oder 11s-IgA steigen langsam an. Bei 3 Kindern mit ausnehmend schweren chronischen Infekten des gesamten Respirationstraktes und verzögerter Sprachentwicklung ergaben sich Hinweise darauf, daß ein Defekt in der Kopplung zwischen dem sogenannten Transportstück und dem 7s- zum 11s-IgA vorliegen kann. (43).

5. FUNKTION DER BRONCHIALSCHLEIMHÄUTE - PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE

5.1 EINFLÜSSE AUF DIE PERMEABILITÄT DER BRONCHIALSCHLEIMHÄUTE (16)

Das Epithel der Luftwege besteht aus verschiedenen Zellarten, wobei Zilienzellen und Schleimzellen vorwiegend die Deckzellenschicht bilden (28). Diese Zellen sind durch die Interzellulärsubstanz miteinander verbunden und mit einer schleimartigen Deckgewebeschicht überzogen. Eine besonders wichtige Charakteristik des Epithels der Luftwege ist, daß es unter normalen Bedingungen "fast" undurchlässig für alle Stoffe mit einem größeren Molekulargewicht ist. Das bedeutet, daß eine Antigen- und Antikörper-Reaktion höchstwahrscheinlich mit Vorgängen zusammenhängt, die sich auf oder dicht unter der Deckzellenschicht der Luftwege abspielen. Studien von Jones et al (19) zeigen, daß eine langsame Aufnahme von Stoffen mit niedrigem Molekulargewicht über die Mukosa der Luftwege beim Menschen stattfindet.

Im Epithel endet auch eine Vielzahl von Nervenfasern, die im extrathorakalen Bereich der Luftwege wesentlich konzentrierter vorhanden sind als in den peripheren Luftwegen. Diese Reizleiter sind rings um alle Oberflächenzellen angeordnet und reagieren auf eine große Anzahl verschiedener Stimuli einschließlich Gase, Rauch, Staub, Aerosole und Antigene. Erst kürzlich wurde nachgewiesen, daß bei Schädigungen der Interzellulärsubstanz diese wichtigen Nervenenden leichter für alle Reizstoffe, die sich in der Lumina der Atemwege befinden, zu erreichen sind (6, 52).

Man vermutet, daß während des Anfangsstadiums eines Asthmaanfalles eine wichtige gegenseitige Beeinflussung zwischen den Mastzellen der Deckzellenschicht, dem Epithel der Bronchien und den Reizleitern bestehen kann.

Das schnelle Ansprechen auf das Einatmen von Antigen, das bei allergischen Tieren beobachtet werden konnte, wurde immer einer Interaktion zwischen dem Antigen und dem IgE auf den Mastzellen der Deckzellenschicht der Lumina der Luftwege zugeschrieben. Vermittler, die auf dieser Deckzellenschicht freigesetzt werden, sind wahrscheinlich dafür verantwortlich, daß die Reizleiter durch Stimulieren dazu veranlaßt werden, sofort ein Zusammenziehen der Bronchiendeckzellenschicht (Bronchokonstriktion), und ein schnelles flaches Atmen zu bewirken. Es scheint auch wahrscheinlich, daß eine erhöhte Durchlässigkeit der Schleimhäute den Anfall verlängern und verstärken kann, weil dadurch das Antigen die Möglichkeit hat, die in der Submukosa vorhandene, weit größere Anzahl von Mastzellen zu erreichen. Boucher et al. (5) beschreiben, daß eine Antigen-Attacke die Durchlässigkeit der Mukosa der Luftwege erhöht und daß diese erhöhte Durchlässigkeit mit einem Ansteigen der Reaktionsfähigkeit auf Histamine verbunden ist. Beim Einsatz von zahlreichen nonsteroidalen Analgetika (Aspirin, Pyrazolon) bei Asthmakranken, muß man mit einer Bronchialobstruktion rechnen, aufgrund einer Hemmung der Prostaglandinsynthese der Gruppe E, die die Bronchodilatation bewirken (24).

Die Tatsache, daß man eine nicht-allergische Hyperreaktivität während einer akuten Erkrankung der oberen Luftwege entwickeln kann, wurde durch verschiedene Untersuchungen eindeutig bewiesen. Empey et al. (10) beschreiben auch, daß diese Hyperreaktivität auf Histamine, die bei Virusinfektionen der Luftwege beobachtet wurde, mit

Atropin abgeblockt werden konnte, und nahmen an, daß die durch Viren hervorgerufene Entzündung, die Reizleiter sensibilisierten und die reflexauslösenden Komponenten bei Kontakt mit Histaminen extrem steigerten. Es wurde auch nachgewiesen, daß Stickoxyde und Ozon die Reaktivität der Bronchien auf Histamine steigern (27). Wenn man nun diese Hyperreaktivität betrachtet ist es wichtig sich klarzumachen, daß mehrere Mechanismen erforderlich sind, damit Histamine die Reizleiter und glatte Muskulatur stimulieren können.

Laboruntersuchungen von Hubert, W.C. et al. (17) ergeben, daß eine Schleimhautschädigung der Luftwege das Epithel durchlässiger macht und daß diese gesteigerte Durchlässigkeit mit dem "Zerreißen" der Interzellulärsubstanz des Epithels, die die Epithel-Zellen verbindet, eng zusammenhängt und die sich in einer entzündlichen Reaktion mit den dazugehörigen exsudativen und proliferativen Phasen ausdrückt. Eine Studie (18) über entzündliche Reaktionen, die durch das Einatmen von Rauch verursacht wurden, hat auch Erkenntnisse über einen eventuellen Zusammenhang zwischen einer erworbenen und einer allergischen Hyperreaktivität gezeigt, und zwar, daß Lymphozyten und Plasmazellen über die Mukosa zur epithelialen Deckzellenschicht der Luftwege wanderten, was darauf hinweist, daß es für ein Antigen wahrscheinlich leichter ist mit dem Immunsystem zu reagieren und die Luftwege zu sensibilisieren, wenn eine Entzündung der Mukosa der Luftwege vorliegt. Die Daten zeigen aber auch, daß die Anzahl der Schleimzellen rapide abnimmt, sobald die Durchlässigkeit der Mukosa ansteigt. Diese schnelle Abnahme in der Anzahl der sichtbaren Schleimzellen ist höchstwahrscheinlich auf die Entleerung ihrer Zellinhalte zurückzuführen. Da bekannt ist, daß sich durch das Entleeren die Konfiguration der Interzellulärsubstanz verändert, wird die Möglichkeit

größer, daß die "mechanischen Vorgänge", die beim Entleeren der Schleimzellen ablaufen, für das "Zerreißen" der Interzellulärsubstanz verantwortlich sind. Dadurch wird eigentlich erst eine Veränderung der Durchlässigkeit der Mukosa möglich.

Studien (48,49) über die Heilungsphase nach einer Verletzung der Mukosa, brachten auch einige zusätzliche Informationen über das Epithel ("Basal Membrane"). Es hat sich gezeigt, daß die Dicke der "Basal Membrane" während der exsudativen Phase der entzündlichen Reaktion abnimmt und dann aber wieder progressiv ansteigt, sobald die Neubildung von Gewebeelementen während der Heilungs-Phase einsetzt und abläuft. Die Tatsache, daß sich die "Basal Membrane" verdickt, sobald die mitotische Aktivität der Epithelialzellen ansteigt, legt nahe, daß die Dicke der "Basal-Membrane" direkt mit der Zellerneuerung zusammenhängt. Das bedeutet, daß eine Verdickung dieser Schicht, wie sie bei Asthma beobachtet wird, auf eine erhöhte Zellerneuerung des Endothels zurückgeführt wird.

Eine Entzündliche Reaktion der Mukosa und der Submukosa der Luftwege könnte eine Schlüsselstellung bei der Hyperreaktivität der Luftwege einnehmen und zwar wegen der dadurch erhöhten Durchlässigkeit der Mukosa. Diese Veränderung der Durchlässigkeit hängt mit dem "Zerreißen" der Interzellulärsubstanz nach dem Entleeren der Schleimzellen während der exsudativen Phase der Reaktion zusammen und wird vielleicht dadurch erst hervorgerufen. Diese Veränderung der Schleimhautbarriere exponiert die Reizeiter des Epithels, sodaß sie überempfindlich auf normale Stimuli reagieren, genau so wie z.B. verletzte bzw. offene Hautstellen überempfindlich auf Wärme- und Kältereize reagieren.

6. SCHLEIMHÄUTE DES MAGEN-DARM-TRAKTES

Wegen der wissenschaftlichen Ergebnisse, der großen klinischen Bedeutung bei fast gleicher Zielsetzung wurde die Arbeit von Barnes, G.L., Hewson, P.H., McLellan, J.A. et al.: "Zufallsorientierte Erprobung von oralen Gammaglobulingaben bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht, die sich mit Rotavirus infiziert hatten" (3) übersetzt und wörtlich übernommen.

Durch Rotavirus verursachte Diarrhoe trat immer wieder bei Frühgeburten auf der Säuglingsstation des Royal Women's Hospital Melbourne, Australien, auf. Bei sogenannten "rooming-in"-Babies, die bei ihren Müttern im Zimmer waren, wurde eine sehr niedrige Infektionsrate bei Rotavirus-Diarrhoe beobachtet. Es ist bekannt, daß mit Muttermilch aufgezogene Babies nicht so anfällig für Rotavirus-Infektionen sind, und falls sie doch erkranken, scheiden sie weniger Viren aus als Babies, die mit der Flasche aufgezogen werden. Frische Muttermilch ist jedoch für Neugeborene auf Intensiv-Pflegestationen nicht immer vorhanden. Eine passive Immunisierung mit anderen Mitteln könnte helfen, solche Risikokinder vor einer Rotavirus-Infektion zu schützen.

1977 berichtete Snodgrass, daß sich bei Lämmern, die innerhalb von 30 Stunden nach der Geburt mit menschlichen Rotaviren infiziert wurden, keine Diarrhoe entwickelte, wenn sie mit menschlichem Immunglobulin G (das Antikörper gegen Rotavirus enthält) innerhalb von 24 bis 78 Stunden nach der Geburt gefüttert wurden. Die für diese Tierversuche benutzte Methode wurde für die Versuchsreihe mit den Babies entsprechend abgewandelt.

Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von 2000 bis 2500 g. die auf die Intensiv-Pflegestation des Royal Women's Hospital verlegt wurden, kamen für diese Studie in Betracht. Seit 1974 traten in dieser Säuglingsstation endemisch Rotavirus-Infektionen auf. Das Geburtsgewicht wurde als Kriterium gewählt, weil diese Gruppe am meisten durch Rotavirus-Diarrhoe gefährdet war und weil die Babies voraussichtlich mindestens 14 Tage auf der Station bleiben würden.

Sobald die Babies auf die Station kamen, wurde der für die Aufnahme verantwortliche Kinderarzt verständigt. Er sprach dann rechtzeitig genug mit der Mutter und informierte sie über die geplante Behandlung, sodaß mit der Gammaglobulin- bzw. der Placebogabe innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt begonnen werden konnte.

Menschliches Gammaglobulin und Placebos wurden von den Commonwealth Laboratories, Melbourne, vorbereitet und in 4 ml-Ampullen versiegelt. Das Gammaglobulin war identisch mit dem für intramuskuläre Anwendung benutzten, nur daß das konservierende "Theomersal" weggelassen wurde. Die endgültige Zusammensetzung war wie folgt: 16 g Gammaglobulin pro dl, mit mindestens 14 g/dl IgG. Proben wurden mit dem Elisa-Test auf vollständige Fixierung der Rotavirus-Antikörper getestet. Die Rate für Antikörper gegen Simion Rotavirus (v.Affen stammende) war sehr hoch.

Das Placebo stand aus Methylzellulose, Glyzerin und einem Multivitaminpräparat (Intravite). Nummerierte Packungen, die eine ausreichende Menge von Ampullen mit Gammaglobulin oder Placebo enthielten, die für eine 4 x tägliche Anwendung während der ersten 7 Lebenstage ausreichend war, wurden zusammengestellt und bei 4 °C gelagert. Von Gammaglobulin oder Placebo wurden 4 x täglich je 4 ml während der ersten 7 Lebenstage gegeben, beginnend mit der ersten Mahlzeit nach der Geburt. Sie wurden

vor jeder Mahlzeit oral verabreicht und wenn das Baby mit einer Magensonde ernährt wurde, über diese. Das Gammaglobulin enthielt etwa 500 mg IgG pro 4 ml. Auf der Basis des Körpergewichtes war die Dosierung ähnlich wie bei den Lammversuchen, wie bei Snodgrass beschrieben.

Jede betroffene Mutter wurde über die Studie informiert und ihr wurde mitgeteilt, daß ihr Baby entweder eine Behandlung zur Vorbeugung gegen eine Diarrhoe oder ein harmloses Placebo erhielt. Es konnten keine durch die Gammaglobulin- oder Placebogaben hervorgerufenen ungünstigen Auswirkungen bei den Neugeborenen während der nächsten 1 - 3 Jahre nach Abschluß der Studie festgestellt werden.

Von den 75 Babies, die eine komplette Behandlung erhielten, schieden 25 nachweisbare Rotavirus-Mengen während der ersten beiden Lebenswochen aus. Man benutzte die Resultate, die bei diesen 25 Babies erzielt wurden dazu, die Wirksamkeit von oralen Gammaglobulingaben als passive Vorbeugung gegen durch Rotavirus verursachte Erkrankungen zu analysieren.

Die 50 Babies, die auch eine komplette Behandlung erhielten, jedoch während der ersten beiden Lebenswochen kein Rotavirus ausschieden, sind in einer Jahreszeit auf die Welt gekommen, in der eine Infektionsgefahr mit Rotavirus nicht bestand. Die bei diesen Babies erzielten Resultate wurden daher nicht in die Analyse eingebracht.

25 Babies, die eine komplette Behandlung erhielten, schieden zu irgendeinem Zeitpunkt während der ersten beiden Lebenswochen Rotavirus aus. 14 von ihnen erhielten eine orale Gammaglobulingabe und 11 waren in der Placebo-Gruppe. 8 von 14 Babies, die Gammaglobulin erhielten, schieden in der 2. Lebenswoche zum ersten mal Rotavirus aus, nachdem die Gammaglobulinbehandlung bereits abgesetzt war. Fast

alle Neugeborenen der Placebo-Gruppe schieden bereits während der ersten Lebenswoche Rotavirus aus. Die Dauer der Rotavirus-Ausscheidung unterschied sich nicht wesentlich bei beiden Gruppen; durchschnittlich 2 Tage in der Gammaglobulin-Gruppe und 3 Tage in der Placebo-Gruppe.

Eine "klinisch-bedeutsame Diarrhoe", das heißt eine Form von Diarrhoe, bei der eine Nahrungsumstellung auf laktosearme Ernährung erforderlich wurde, wurde bei 6 von 11 Babies der Placebo-Gruppe beobachtet und bei 1 von 14 Babies der Gammaglobulin-Gruppe. 8 der 14 Babies der Gammaglobulin-Gruppe schieden während der zweiten Lebenswoche erstmals Rotavirus aus, nachdem die Gammaglobulinbehandlung bereits abgesetzt war. Bei keinem dieser Babies wurde eine Nahrungsumstellung erforderlich.

Orale Gaben menschlichen Gammaglobulins, das Antikörper gegen Rotavirus enthält, veränderten bei den durch Rotavirus hervorgerufenen Erkrankungen den Infektions- und Krankheitsverlauf vorteilhaft bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht durch eine spätere Rotavirus-Ausscheidung sowie eine geringe Verkürzung der Krankheitsdauer und eine Reduzierung der Menge der ausgeschiedenen Viren. Der klinische Verlauf der Diarrhoe war weniger schwerwiegend bei der Gruppe, die mit Gammaglobulin behandelt wurde, als bei der Gruppe, die ein Placebo erhielt. Eine Nahrungsumstellung auf laktosearme Ernährung war bei dieser Gruppe nicht so häufig erforderlich. Dies ist von klinischer Bedeutung, da gerade Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht einen hohen Kalorienbedarf haben.

Die Wirkung scheint noch einige Zeit nach dem Absetzen der Behandlung mit Gammaglobulin anzudauern, da für keines der 8 Babies, die zum erstenmal in der zweiten Lebenswoche Rotavirus ausschieden (nachdem Gammaglobulin bereits abgesetzt war) eine Nahrungsumstellung erforderlich wurde.

Es ist möglich, daß das Gammaglobulin eine anfängliche Infektion während der ersten Woche soweit abschwächte, daß die Viren durch elektronenmikroskopische und Elisa-Untersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden können. Dies könnte dem Neugeborenen genug Zeit geben, auf die Infektion anzusprechen und so die Schwere der Schleimhautschädigungen in Grenzen zu halten, auch nachdem die passive Immunisierung bereits aufgehört hat.

Eine Kolostrumgabe ist wahrscheinlich die beste Methode, derartigen Erkrankungen vorzubeugen, aber für die am meisten gefährdeten Babies steht leider Kolostrum nicht immer zur Verfügung, für diese Gruppe kann die prophylaktische Anwendung von menschlichem Gammaglobulin eine hilfreiche Alternative sein.

Der schnelle Abbau von IgG im Verdauungstrakt könnte das Gammaglobulin wirkungslos machen. Jedoch demonstrierten Snodgrass et al., daß die Gammaglobulinwirkung bei mit Rotavirus infizierten Lämmern erhalten blieb, wenn es oral gegeben wurde und Blum et al. haben erst kürzlich nachgewiesen, daß das menschliche Immenserum Globulin wieder seine Aktivität zurückgewinnen kann, nachdem es den Verdauungstrakt von Babies mit niedrigem Geburtsgewicht passiert hat. Sie entdeckten im Stuhl beträchtliche Mengen von nicht-verdaulichem oder nur teilweise verdaulichem IgG (3).

Die physiologische Lehrmeinung, daß großmolekulare Proteine aus dem Magen-Darm-Trakt nur in der degradierten Form resorbiert werden können, steht im Widerspruch zu Einzelbeobachtungen, aber auch zu einigen physiologischen

Tatsachen. So beziehen neugeborene Kinder ihre Abwehrkraft aus der Muttermilch, d.h. speziell den Gammaglobulinen der Muttermilch, die über den Magen-Darm-Trakt resorbiert worden sind. Das bedeutet, daß großmolekulare Gammaglobuline die Darmwand passieren können und danach noch ihre biologische Funktion behalten (31).

Laut Seifert, - Zitat: "Enteral verabreichte Proteine werden bei erwachsenen Tieren und Menschen normalerweise in einem hohen Prozentsatz abgebaut und die Aminosäuren bzw. Peptide resorbiert. Mit entsprechenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ein Teil der Proteine der enteralen Degradierung entgehen und in der großmolekularen und biologisch aktiven Form resorbiert wird. Mittels radiochemischer und immunologischer Methoden konnte nachgewiesen werden, daß, abhängig von der Spezies und abhängig vom Protein, zwischen 5 und 50 % des enteral applizierten Proteins in der großmolekularen Form in Blut und Lymphe nachweisbar ist. Wichtig dabei ist weiterhin, ob der Organismus gegen das Protein sensibilisiert ist oder es nicht als "fremd" erkannt wird. Bei sensibilisierten Organismen reduziert sich die Resorption in Abhängigkeit vom Grad der Sensibilisierung. Bei nicht sensibilisierten Tieren ist die Resorption am höchsten " (31).

Nun muß die Frage gestellt werden, welchen Sinn dieser Resorptionsmechanismus hat. Zwei Erklärungsmöglichkeiten liegen auf der Hand. Einmal könnte es sich um einen rudimentären Mechanismus handeln, zum anderen könnte es ein Mechanismus sein, den der Körper braucht, um permanent immunologische Informationen über den Magen-Darm-Trakt zu bekommen bzw. um permanent immunologisch manipuliert zu werden. Einige Beobachtungen führten dazu, daß die letztere Möglichkeit favorisiert worden ist (31).

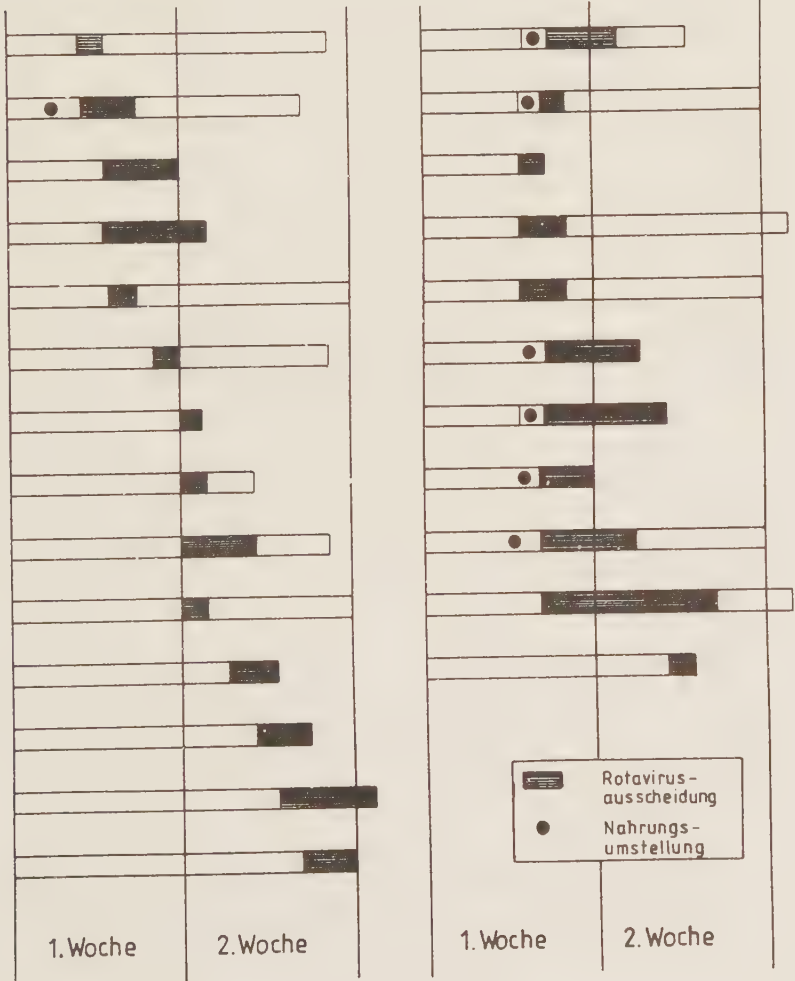
Die Neugeborenen, die für die Studie herangezogen wurden, sind aufgrund ihres niedrigen Geburtsgewichtes und ihrer besonderen Pflegebedürftigkeit eine Risikogruppe für NEC (Nekrotisierende Enterocolitis) Erkrankungen gewesen. NEC trat jedoch bei keinem der 39 Babies auf, die mit Gammaglobulin behandelt wurden, während bei 3 der 36 Babies der Placebo-Gruppe eine NEC-Erkrankung auftrat (3).

Zusammengefaßt. Während der ersten Lebenswoche wurde 75 Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht bei jeder Mahlzeit entweder menschliches Gammaglobulin oder ein Placebo verabreicht. Alle Neugeborenen lagen auf einer Säuglingsstation, von der bekannt war, daß Rotavirus endemisch auftrat. 25 der Neugeborenen schieden während der ersten beiden Lebenswochen Rotavirus aus. Diese Gruppe wurde als "Virusträger"-Gruppe betrachtet. Orale Gammaglobulingaben führten zu einer verzögerten Rotavirus-Ausscheidung und leichteren Infektionssymptomen. Eine durch Rotavirus verursachte infektiöse Diarrhoe, die eine laktose-arme Ernährung erforderlich machte, trat bei 6 von 11 Babies auf, die ein Placebo bekamen, während nur eines von 14 Babies, die mit Gammaglobulin behandelt wurden, an dieser Infektion erkrankte. Es ist erwiesen, daß orale Gaben von menschlichem Gammaglobulin Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht vor durch Rotavirus verursachter Diarrhoe schützen können (3).

Einfluß der oralen Gammaglobulingabe auf die Rotavirusausscheidung

Gammaglobulin-Gruppe

Placebo-Gruppe



II. BEEINFLUSSUNG DER LOKALEN IMMUNITÄT DURCH PASSIVE IMMUNISIERUNG MIT IMMUNGLOBULINEN

1. ALLGEMEINE ERLÄUTERUNGEN

Die Forderungen der Klinik an die Immunglobulin-Präparate sind:

1. gute Verträglichkeit
2. biologische Aktivität (Antikörpergehalt, Phagozytoseleistung),
3. ausreichende biologische Halbwertszeit (45).

Das Grundprinzip der Behandlung mit Immunglobulinen ist die passive Immunisierung. Es ist dem Arzt möglich, rechtzeitig und ausreichend "Heilkörper", wie E.von Behring 1892 die Antikörper genannt hat, prophylaktisch und therapeutisch einzusetzen. In Form der intravenösen Immunglobulingabe steht heute eine brauchbare und gesicherte Immuntherapie zur Verfügung (45).

Die Wirksamkeit spezifisch gerichteter humoraler Immuntherapie ist davon abhängig, ob im Körper zur rechten Zeit ausreichende Mengen protektiver Antikörper in Form von Immunglobulinen verfügbar sind. Ein "gefeiter" immuner Organismus ist gegen Infektionen geschützt (46).

Die Verfügbarkeit von Immunglobulinen kann durch zahllose Ursachen beeinflusst werden, die bei der klinischen Anwendung berücksichtigt werden müssen. Einige Gründe sind das Lebensalter, die Krankheitsdauer, die Art der Infektion, die Fähigkeit des Körpers zur physiologischen Immunantwort, die Stoffwechsellage und die Kreislaufsituation (46).

Biochemische Studien haben Molekularstrukturen und Bauprinzip dieser Serumeiweißkörper aufgeklärt. In der Frühphase der Immunantwort erscheinen IgM-Antikörper, die nach 2-4 Wochen durch Spätantikörper der IgG-Klasse ersetzt werden. Sie stellen den Hauptanteil der Gesamt-Immunglobulin-Konzentration des Serums (46).

Es ist bekannt, daß die Zufuhr menschlicher Antikörper (Immunglobuline) die Antibiotikawirkung synergistisch ergänzt. Bei Infektionen mit resistenten Keimen ist die Anwendung von Immunglobulinen sogar die einzig erfolgversprechende Maßnahme. Immunglobuline haben sich bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen wie auch bei der Neutralisation von Toxinen als wirkungsvoll erwiesen. Virale Infektionen mit der Gefahr bakterieller Sekundärinfektionen sind ein

weiteres Gebiet für den therapeutischen Einsatz. Die Immunglobuline sind in der Lage, die entsprechenden Antigene (Krankheitserreger oder entartete körpereigene Zellen) spezifisch zu erkennen und deren Elimination einzuleiten.

Rezidivierende Infekte der oberen Luftwege und Asthma bronchiale sind klinisch positiv durch intravenöse Gaben von Immunglobulinen zu beeinflussen. Durch intravenöse Immunglobulinbehandlung kommt es auch zur Steigerung der unspezifischen Immunität, - Verbesserung der Opsonierung und Anregung der Granulozytenphagozytoseleistung (41). Aufgrund günstiger Erfahrungen, wird besonders im Kindesalter die intramuskuläre Gabe von Immunglobulinen zur Therapie der chronisch rezidivierenden Atemwegsinfektionen immer wieder empfohlen. Es ist unbestritten, daß damit in Einzelfällen eindrucksvolle therapeutische Erfolge zu erzielen sind (45).

Mit Hilfe von biologisch intakten Immunglobulin-Präparaten, die aus menschlichem Blut gewonnen wurden, stehen zum praktischen Einsatz Medikamente zur Verfügung, um die humorale Infektabwehr therapeutisch und prophylaktisch zu stärken.

Die Human-Immunglobulin-Präparate sollen nach Möglichkeit keine Konservierungsmittel enthalten und das volle IgG-Spektrum der Antikörper des Erwachsenen-Serums in ca. 4- bis 6-facher Konzentration aufweisen. IgG hat die längste Halbwertszeit aller bekannten Plasmaproteine, ist bezüglich der Serumkonzentration das dominierende Immunglobulin im Organismus, und hat vielseitige biologische Aktivitäten.

Ein wesentlicher Aspekt der Immunantwort besteht in der Potenzierung der im Organismus vor dem Antigenkontakt vorhandenen Abwehrkapazität: aus einer immunkompetenten B-Zelle entstehen nach Antigenkontakt durch Zellteilung und Differenzierung viele Plasmazellen. Jede dieser Plasmazellen bildet etwa 2000 Antikörpermoleküle pro Sekunde. Trotzdem kann es in bestimmten Situationen zu einem bedrohlichen Mangel an spezifischen protektiven Antikörpern kommen,

da die Immunglobulinsynthese selbst nach einem zweiten Antigenkontakt frühestens nach 1-2 Tagen nachweisbar ist. Das Tage bis Wochen andauernde schutzlose Intervall zwischen Antigeninvasion und dem Erreichen einer wirksamen Immunglobulinkonzentration, kann man durch die Applikation von Immunglobulin überbrücken.

Barandun (2) hat erkannt, woran es liegt, daß Standard-Immunglobulin, wie es z.B. durch Cohn'sche Alkoholfraktionierung gewonnen wird, bei intravenöser Applikation zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen führen kann. Nach Barandun bewirken Alkohole - und auch andere Fraktionierungsmittel eine Denaturierung an der empfindlichen Fc-Region des Antikörpermoleküls. Durch das strukturveränderte Immunglobulin wird das Komplementsystem unspezifisch, d.h. ohne Antigenbeteiligung, aktiviert. Das führt zu einer unkontrollierten Freisetzung vasoaktiver Stoffe, die für die beobachteten Schockreaktionen verantwortlich sind. Diese Eigenschaft denaturierter Immunglobuline, in Abwesenheit von Antigen-Komplement zu aktivieren, bezeichnet man als antikomplementäre Aktivität (2.).

Die intravenöse Verträglichkeit von Immunglobulinen kann erreicht werden durch Beseitigung der anti-komplementären Aktivität unter Schonung des metabolen Verhaltens, wie der für die spezifische Komplementaktivierung notwendigen Fc-Region des Antikörpermoleküls. Dieses Problem konnte durch chemische Stabilisierung der Fc-Region durch Umsetzung mit β -Propiolakton gelöst werden (32). Die Beseitigung der antikomplementären Aktivität von Human-Immunglobulin G als Voraussetzung für intravenöse Verträglichkeit, gelingt durch Hydroxypropionylierung mittels β -Propiolakton. Es wurde festgestellt, daß hierzu die Einführung von 6 Hydroxa-Propionylgruppen pro

IgG-Molekül ausreichend sind. Die eingeführten Gruppen verteilen sich gleichmäßig über das IgG-Molekül (33). Im Gegensatz zu den enzymatischen Methoden, die die Struktur des Moleküls und somit die Antikörper-Eigenschaften durch Abbau der Fc-Region tiefgreifend verändern, bleibt hierbei die Immunglobulinstruktur weitgehend erhalten. Die chemische Stabilisierung ist heutzutage der wesentliche Schritt bei der Herstellung von i.v.-verträglichen Immunglobulin-Präparaten. Sie ist die Grundlage für die gute Verträglichkeit auch nach langer Lagerzeit.

Der Weg zum intravenös applizierbaren biologisch
intakten Immunglobulin-Präparat

-
- | | |
|------|---|
| 1940 | Fraktionierungsmethode Cohn |
| 1941 | Intramuskulär verträgliches Immunglobulin
(zuerst Prophylaxe viraler Infekte - Masern) |
| 1962 | Intravenöse Verträglichkeit durch enzymatischen
Abbau der Fc-Region des Immunglobulin-Moleküls
IgG Fab ₂ |
| 1971 | Intravenöse Verträglichkeit durch chemische Sta-
bilisierung der Fc-Region des Immunglobulin-
Moleküls IgG. |
-

Bezüglich der antikomplementären Aktivität, die durch Aggregation des behandelten IgG-Moleküls entsteht, ist es wichtig, daß sie nach Lagerung eines Immunglobulin-Präparates nicht wieder entstehen und somit die Verträglichkeit des Präparates ungünstig beeinflussen kann.

da die Immunglobulinsynthese selbst nach einem zweiten Antigenkontakt frühestens nach 1-2 Tagen nachweisbar ist. Das Tage bis Wochen andauernde schutzlose Intervall zwischen Antigeninvasion und dem Erreichen einer wirksamen Immunglobulinkonzentration, kann man durch die Applikation von Immunglobulin überbrücken.

Barandun (2) hat erkannt, woran es liegt, daß Standard-Immunglobulin, wie es z.B. durch Cohn'sche Alkoholfraktionierung gewonnen wird, bei intravenöser Applikation zu schweren Unverträglichkeitsreaktionen führen kann. Nach Barandun bewirken Alkohole - und auch andere Fraktionierungsmittel eine Denaturierung an der empfindlichen Fc-Region des Antikörpermoleküls. Durch das strukturveränderte Immunglobulin wird das Komplementsystem unspezifisch, d.h. ohne Antigenbeteiligung, aktiviert. Das führt zu einer unkontrollierten Freisetzung vasoaktiver Stoffe, die für die beobachteten Schockreaktionen verantwortlich sind. Diese Eigenschaft denaturierter Immunglobuline, in Abwesenheit von Antigen-Komplement zu aktivieren, bezeichnet man als antikomplementäre Aktivität (2.).

Die intravenöse Verträglichkeit von Immunglobulinen kann erreicht werden durch Beseitigung der anti-komplementären Aktivität unter Schonung des metabolen Verhaltens, wie der für die spezifische Komplementaktivierung notwendigen Fc-Region des Antikörpermoleküls. Dieses Problem konnte durch chemische Stabilisierung der Fc-Region durch Umsetzung mit β -Propiolakton gelöst werden (32). Die Beseitigung der antikomplementären Aktivität von Human-Immunglobulin G als Voraussetzung für intravenöse Verträglichkeit, gelingt durch Hydroxypropionylierung mittels β -Propiolakton. Es wurde festgestellt, daß hierzu die Einführung von 6 Hydroxa-Propionylgruppen pro

IgG-Molekül ausreichend sind. Die eingeführten Gruppen verteilen sich gleichmäßig über das IgG-Molekül (33¹). Im Gegensatz zu den enzymatischen Methoden, die die Struktur des Moleküls und somit die Antikörper-Eigenschaften durch Abbau der Fc-Region tiefgreifend verändern, bleibt hierbei die Immunglobulinstruktur weitgehend erhalten. Die chemische Stabilisierung ist heutzutage der wesentliche Schritt bei der Herstellung von i.v.-verträglichen Immunglobulin-Präparaten. Sie ist die Grundlage für die gute Verträglichkeit auch nach langer Lagerzeit.

Der Weg zum intravenös applizierbaren biologisch
intakten Immunglobulin-Präparat

-
- | | |
|------|---|
| 1940 | Fraktionierungsmethode Cohn |
| 1941 | Intramuskulär verträgliches Immunglobulin
(zuerst Prophylaxe viraler Infekte - Masern) |
| 1962 | Intravenöse Verträglichkeit durch enzymatischen
Abbau der Fc-Region des Immunglobulin-Moleküls
IgG Fab ₂ |
| 1971 | Intravenöse Verträglichkeit durch chemische Sta-
bilisierung der Fc-Region des Immunglobulin-
Moleküls IgG. |
-

Bezüglich der antikomplementären Aktivität, die durch Aggregation des behandelten IgG-Moleküls entsteht, ist es wichtig, daß sie nach Lagerung eines Immunglobulin-Präparates nicht wieder entstehen und somit die Verträglichkeit des Präparates ungünstig beeinflussen kann.

2. Begründung der Anwendung von INTRAGLOBIN[®] und fallweise PENTAGLOBIN[®]

Voraussetzung für die immunologische Funktionsfähigkeit der Antikörper ist die intakte Struktur des Immunglobulin-Moleküls.

INTRAGLOBIN[®]

1. Molekulargewicht von 160 000, identisch mit nativem IgG;
2. Biologische Halbwertszeit (17 - 27 Tage) im Bereich des nativen IgG;
3. Antigenbindung über Fab-Region und Antigen-Eliminierung über Fc-Region;
4. Selektive lokale Gewebegängigkeit durch Freisetzung von Anaphylatoxin im Infektionsbereich wie bei nativem IgG;
5. Förderung der Phagozytose;
6. Plazentagängigkeit;
7. Gute Verträglichkeit.

Intraglobin[®] ist in der Lage, das Komplementsystem nach Antigenkontakt spezifisch zu aktivieren (34). Das Antigenbindungsvermögen der Antikörper im Intraglobin bleibt erhalten (32). Eine Sensibilisierung gegen das Präparat tritt auch bei jahrelanger Dauerapplikation nicht ein (21). Die lange Halbwertszeit von 12 - 27 Tagen ist Voraussetzung für die Substitutionsbehandlung beim Antikörper-Mangelsyndrom und für eine wirkungsvolle Prophylaxe, z.B. bei einer Maserninkubation (22). Für die Wirksamkeit ist die intakte Fc-Region eine wesentliche Voraussetzung (37, 38) ., indem sie körpereigene biologische Mechanismen (Phagozytose, spezifische Komplementaktivierung) in Gang setzt, die das Abräumen der eingedrungnen Krankheitserreger ermöglichen, bzw. beschleunigen.

Die dem native IgG vergleichbare Gewebegängigkeit, Gefäßdurchlässigkeit und Bioverfügbarkeit von Intraglobin wurde bewiesen durch tierexperimentelle Untersuchungen mit radioaktiv markierten Immunglobulinen. Es gab keine erkennbaren Unterschiede in Elimination und Organverteilung zwischen Standard und β -Propiolakton-behandeltem IgG. (35)

INTRAGLOBIN[®] ist ein Immunglobulin-Präparat mit biologisch intaktem IgG (35) und guter klinischer Verträglichkeit.

In der Pädiatrie wird INTRAGLOBIN[®] seit langem eingesetzt (Kornhuber, Tympner (21)). Die hervorragende i.v. Verträglichkeit veranlaßte uns dazu, die neue Methode der "Immun-Inhalation" mit einem 7s-Präparat, das als 7S-IgG-Präparat therapeutisch erprobt ist, einzusetzen.

In Einzelfällen kam auch die Weiterentwicklung des INTRAGLOBINS, das mit IgM und IgA angereicherte PENTAGLOBIN[®] zum Einsatz.

Tympner(40,42) setzte über Jahre zur Substitution der A-gammaglobulinaemie bei zahlreichen Knaben INTRAGLOBIN ohne Nebenwirkungen ein.

Kornhuber (21) verabreichte bei 66 Kindern mit akuten Leukämien INTRAGLOBIN[®]. Die Kinder bekamen mehr als 10 Gaben, jeweils 1 ml/kg Körpergewicht. Nach Gaben von Betapropiolakton-behandeltem Immunglobulin i.v. traten bei diesen 66 Kindern weder Nebenreaktionen vom Sofort- noch vom Spättyp auf.

Der Nebel für die oberen Atemwege, der in seinem Teilchengrößenspektrum größere Teilchen aufweisen muß, wird im Pari Sole-Feucht-Zerstäuber ebenfalls mit der Druckluft des Kompressors erzeugt.

Technische Daten: Verneblerleistung	0.33 ml/min
Teilchengröße des Verneblers	0.5-5.5 Mikron
Höchstdruck	1.5 bar
Nebelmenge	bis 18 l/min

2.2.2 PARI Therapiegerät "Kompressor 88"

Technische Daten: Verneblerleistung	0.45 ml/min
Teilchengröße des Verneblers	0.5-5.5 Mikron
Höchstdruck	1.4 bar
Nebelmenge	7-22 l/min.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. PROTEINCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN VOR UND NACH INHALATIONSGERÄT-DURCHLAUF

Wir prüften mit protein- und immunchemischen Methoden Immunglobulin-Präparationen (INTRAGLOBIN F, PENTAGLOBIN) vor und nach Zerstäubung durch den Ultraschall-Vernebler (HENSE, Modell 722).

Im Vergleich zur Ausgangslösung konnten in der als Nebel in einem Glaskolben niedergeschlagenen Immunglobulin-Lösung keinerlei proteinchemische Veränderungen festgestellt werden (.44)

1.1 Bestimmung der Totalproteinkonzentration

Die Gesamteiweißbestimmung erfolgte nach der Methode von BIURET im Analysegerät SMA (Technikon). Untersucht wurden zur Kontrolle die 5 %igen Ausgangslösungen (INTRAGLOBIN F und PENTAGLOBIN-Konzentrat), die 1 %igen Verdünnungen dieser Immunglobulin-Präparationen vor Einsatz im Ultraschall-Vernebler und der Nebel-Niederschlag selbst.

1.2 Immunoelektrophoretische Analyse (Abb. Nr. 1)

Die Proteinlösungen wurden einer immunoelektrophoretischen Analyse (CAMAG-Kammer mit Antiseren der BEHRINGWERKE, Marburg Lahn) unterzogen, um mögliche Veränderungen der Proteine vor und nach Zerstäubung zu erfassen. Weder in der elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit noch in der Präzipitationsformung ergaben sich irgendwelche Veränderungen.

m. m. R. m. m. R. m. m. R. m. m. R.

0.1%
Lsg.

0.5%
Lsg.

1%
Lsg.

5%
Lsg.

0.1%
Lsg.

0.5%
Lsg.

1%
Lsg.

5%
Lsg.

0.1%
Lsg.

0.5%
Lsg.

0.1%
Lsg.

0.5%
Lsg.

+

+

6

8

HC

1.3 Bestimmung der Immunglobulin-Konzentrationen

Der Gehalt an Immunglobulinen Ig-A,M,G wurde mit der Immunpräzipitation, Nephelometrie (Auto ICS, BECKMAN) durchgeführt. Es zeigt sich kaum ein Proteinverlust in den nach Verneblung zurückgewonnenen Proteinlösungen. Die gleiche Feststellung trifft auch für die IgE-Bestimmung (PRIST) zu.

1.4 Zusammenfassung

Faßt man die Ergebnisse der proteinchemischen Untersuchungen zusammen, so hat nach der Verneblung von Immunglobulin-Präparaten durch ein Ultraschall-Gerät keine Veränderung der Eiweißkörper stattgefunden. Die elektrophoretischen Wanderungseigenschaften gleichen sich vor und nach der Ultraschallverneblung. Alle Proteine sind im aufgefangenen Nebel wiederzufinden. Der aufgetretene Verlust ist erstaunlich gering. Die Konzentration hat entsprechend der Verdünnung nur in mäßigem Grad abgenommen.

1.5 Danksagung an das Labor des Städt.Krankenhauses München-Harlaching

Ich möchte Frau Dr. Wanner und Herrn Prof. Dr. L.Weiß meinen Dank aussprechen dafür, daß sie es uns ermöglicht haben, bedenkliche Unsicherheiten durch exakte Laboruntersuchungen zu klären.

V. KLINISCHE PRÜFUNG

1. Therapeutische Möglichkeiten

Die Inhalationstherapie nutzt die Tatsache, daß die feindispersen Tröpfchen als Vehikel für die Medikamente angewandt werden können. Durch Beladung des Dampfes oder der Nebelteilchen mit Medikamenten, ist eine gezielte Lokaltherapie der Atemwege möglich (12). Je gesünder die Lunge ist, desto besser ist der Inhalationserfolg (4). Nachteile einer oralen und parenteralen Therapie sind zu hohe Dosierung und Nebenwirkungen. Trotz eines hohen Medikamentespiegels im Blut, ist die Konzentration des Medikamentes in der Lunge selbst niedrig. Durch Inhalieren erzielt man eine hohe Konzentration des Medikamentes an der Schleimhaut der Luftwege, jedoch nicht im Blut (ganz gering) und die Wirkung tritt schneller ein (30).

Um einen besseren Inhalationserfolg zu erreichen, ist vor einer Inhalationsbehandlung die Befeuchtung der Luftwege (Bronchialtoilette, Entfernung von Krusten und Schleim) sehr empfehlenswert, am besten geschieht dies mit einem Ultraschallvernebler. Vorgewärmte Aerosole, jedoch höchstens bis 40 °C, werden immer mehr in der Inhalationstherapie bevorzugt. Viele moderne Inhalationsgeräte verfügen über ein solches Vorwärmssystem.

Die Luftgeschwindigkeit in den einzelnen Abschnitten des Respirationstraktes kann sich durch verschiedene lokale Prozesse oder durch unterschiedliche Belüftung (Kyphose, Skoliose, falsche Atemtechnik) erheblich verändern (12).

Die Strömungsgeschwindigkeit beim Einatmen des Inhalats darf nicht zu hoch sein, da es sonst zu Verwirbelungen (Turbulenzen) in den oberen Luftwegen kommt. In solchen Fällen werden tiefere Abschnitte nicht erreicht. Die Atmung soll ruhig und gleichmäßig sein. Je schneller und flacher man atmet, desto geringer ist die Benutzung des Respirationstraktes. Die Kontaktfläche ist umso größer, je tiefer die Tröpfchen kommen - weil die Oberfläche des Atemsystems zur Peripherie hin zunimmt (12). Bei Tachypnoe wird der eingeatmete Nebel nur wenig, während er bei Bradypnoe entsprechend höher ausgenutzt wird. Tachypnoe bei Kindern verschlechtert den Inhalationseffekt. Um einen größeren Inhalationseffekt zu erreichen, könnte man versuchen, eine Inhalationstherapie bei Kindern im Schlaf (Bradypnoe) durchzuführen. Beim Inhalieren wird oft ein Teil des Aerosols zurückgehustet oder verschluckt (30). Wenn zu lange inhaliert wird, können Hyperventilationsschäden entstehen. Es kann zur Alkalose kommen (Hemmung des Atemzentrums durch Herabsetzung der CO_2 -Spannung - Kreislaufstörung und Tetanie). Um das zu vermeiden, soll man höchstens 15 min. inhalieren, und die Menge der Flüssigkeit auf 3-5 ml begrenzen.

Hypotone Lösungen wirken sekretionsbeschränkend, durchblutungsfördernd; stark hypotone verursachen Quellungszustände der Epithelien. Hypertone Lösungen wirken wieder sekretionsfördernd, der Zelle wird Flüssigkeit entzogen und der Schleim verflüssigt (4). Stark hypertone Lösungen können durch Anreicherung in den Bronchien mit Transsudat zu einem Lungenödem führen (4).

Solelösungen von 0.5 - 2 % Salzgehalt verursachen milde osmotische Reize. Am besten sind Lösungen von pH 7.2 - 7.5 zu verwenden. Alkalose oder Azidose führen zu Zellschäden und Störungen der Flimmerbewegung. Die Schleimhäute verfügen zwar über entsprechende Puffersysteme die den pH-Wert auch regulieren können, aber nur bei gesunder Schleimhaut (4).

Wenn die Wirkstoffe (Medikamente - Aerosole) nicht wasserlöslich sind, muß man ihnen ein Lösungsmittel zugeben (1,2 Propylenglykol 70 %, Triäthylglykol oder 10 % Alkohol). Man sollte sie aber nicht zu stark konzentrieren, weil dann die Tröpfchen in den Luftwegen anwachsen und die Alveolen nicht erreichen (4).

Die Resorption von Medikamenten durch die Bronchien spielt gegenüber der Lokaltherapie keine wesentliche Rolle. Gesunder Mensch (an den Atemwegen) - günstige Teilchengröße - gute Atemtechnik, sorgen für gute Resorption, jedoch wird unter solchen Bedingungen nur die Hälfte des Inhalats resorbiert, bei sehr langsamer Atmung 2/3, bei erkrankter Lunge oft mehr (4). Die Resorption über die Bronchialschleimhäute ist gering, deshalb treten wenig Nebenwirkungen durch Inhalation auf. Die Resorption an Bronchiolen und Alveolen ist entsprechend höher, jedoch nicht gefährlich (20). "Das was man intravenös spritzen kann, kannman auch ohne Bedenken inhalieren "(4).

Kolloide und wässrige Lösungen, die an den Tracheobronchialbaum kommen, vermischen sich mit dem Schleim, werden verdünnt, und nur zum Teil resorbiert. Wässrige Lösungen resorbieren schnell, dürfen aber nicht hyperton sein. Je hochmolekularer eine Lösung und je

kolloidalen ihr Charakter ist, desto langsamer erfolgt die Resorption. Für die Lokalthherapie werden zur Resorptionsverzögerung gern kolloidale Lösungen von möglichst großer Plasmaähnlichkeit verwendet, durch die eine onkotische Druckveränderung in der Alveole erreicht wird (4).

2. Passive Immunisierung der Atemwege durch inhalative Immuntherapie mit Gammaglobulinen

Die durch Viren, Bakterien, Pilze und Allergene hervorgerufenen Entzündungsreaktionen spielen sich vorwiegend und deutlich sichtbar an den Grenzflächen zwischen "körpereigenen und körperfremden" den Schleimhäuten der Atemwege ab (44). Um diese Vorgänge im Sinne einer Krankheitsvorbeuge oder -behandlung zu beeinflussen, sind zahlreiche unterschiedliche Therapieprinzipien wie Antibiose, Immunstimulation, -modulation, -substitution sowie die Hyposensibilisierung zum Einsatz gekommen (44).

Erstaunlich ist, daß der direkten passiven Immunisierung der Schleimhäute bisher wenig Interesse geschenkt wurde (44). Tympner hat auf die Möglichkeit der Blutserumtherapie durch per orale Immunglobulin-Gaben schon 1976 aufmerksam gemacht (47) und wurde durch experimentelle (31) und klinische Arbeiten (3) in neuerer Zeit bestärkt, das Therapie-Prinzip der direkten passiven Immunisierung von Schleimhäuten der Atemwege weiterhin auf seine klinische Anwendungsmöglichkeit zu überprüfen. Nachdem orale Immunglobulin-Gaben Rota-Virusinfektionen bei Säuglingen günstig beeinflußten, prüften wir den therapeutischen Einsatz von Immunglobulin-Inhalationen zur Prophylaxe und Therapie akuter und chronischer Erkrankungen der oberen Luft- und Atemwege (44).

Mit den in jeder Arztpraxis und Klinik vorhandenen Geräten ist die Zerstäubung von Medikamenten zur Inhalationsbehandlung möglich. Je nach Teilchengröße können unterschiedliche Flächen vom Nasen-Rachen-Raum bis hin zu den kleinsten Bronchiolen erreicht werden (44).

3. Selbstversuche

Nachdem im Versuch geklärt war, daß im austretenden Nebel der Inhalationsgeräte biologisch aktive Immunglobulin-Teilchen schweben, war ihre Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit zu prüfen.

3.1 Selbstversuche, freiwillige Probanden - Verträglichkeitsprüfung

Zunächst haben 2 erwachsene Probanden (1. Ty.K.D., 2. Hü.E.) Immunglobulin-Konzentrationen unterschiedlicher Verdünnungen unter Bedingungen der Intensivüberwachung inhaliert. Vor und nach Inhalation wurden Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt.

Es traten keine Unverträglichkeiten, insbesondere keine allergischen Reaktionen auf. Bei dem Probanden 1. kam es in den anschließenden Tagen zu einer heftigen fieberhaften Sinusitis max. mit Pneumokokken-Nachweis. Eine Antibiose mit Penicillin war notwendig. Nach Abschluß dieser Voruntersuchungen haben weitere 7 gesunde erwachsene Personen (3. Kn.Th., 4. Da.Mu., 5. Ei.Si., 6. Pf.M., 7. Pf.G.) mehrmals zum Teil über 5 Tage Intraglobin-Lösungen inhaliert. Auch bei allen diesen Personen konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Im weiteren Prüfungsverlauf kam dann bei 2 Probanden (3. Kn.Th., 4. Da.Mu.) während eines akuten Atemwegsinfektes (Bronchitis) die Ig-Inhalation mit bestem Erfolg zum therapeutischen Einsatz.

3.2 Durchführung der Inhalations-Therapie

Zur Inhalationsbehandlung kamen 250 mg INTRAGLOBIN[®] und PENTAGLOBIN[®] zur Anwendung. Vor der Inhalation wurde eine 1 %ige Lösung (1.0 ml, 50 mg INTRAGLOBIN[®] verdünnt mit 4.0 ml aqua dest. st.) hergestellt.

Die Dauer einer Inhalation betrug ungefähr 15 Minuten.

Ambulant wurden alle Inhalationen mit dem PARI-Therapiegerät "CLINIC" der Fa. Paul Ritzan, PARI-Werk, Starnberg, durchgeführt.

Kinder über 3 Jahre erhielten eine Inhalationsdosis INTRAGLOBIN[®] von 50 mg, Kinder unter 3 Jahren die Hälfte. Der größte Teil der Inhalationen wurde unter Praxisbedingungen, ein kleinerer Teil auf der Kinderbelegstation im Kreiskrankenhaus Burghausen (mit dem PARI-Therapiegerät "KOMPRESSOR 88") durchgeführt.

Nach jeder Inhalationsbehandlung waren die benutzten Teile des Inhalationsgerätes mit lauwarmen Wasser zu reinigen (das Inhalat-Aerosol hinterließ nämlich an den Wänden eine dünne, klebrige Schicht). Das Mundstück wurde mit verdünnter SAGROTAN[®]-Lösung abgewaschen, anschließend mit lauwarmem Wasser nachgespült und mit einem sauberen Tuch getrocknet.

4. INHALATIONEN UNTER KLINISCHEN BEDINGUNGEN

4.1 Patient J.Sch. Agammaglobulinaemie BRUTON

Tabelle Nr. 4

I N H A L A T I O N (USV)		PENTAGLOBIN	
Agammaglobulinaemie (BRUTON)		Sch., J. geb. am 13.01.65	
DATUM	DAUER	MENGE PENTAGLOBIN OP.020 40	KLINIK
15.01.82	10.15-10.30	1.0 ml (500 mg%) 2.0 ml Aqua dest.	o.B.
	14.30-14.35	3.0 ml unverd.	
16.01.82	11.45-12.05	5.0 ml	o.B.
		zunächst unverd. 3.0 ml Aqua dest.	
17.01.82	12.50-13.45	10.0 ml	o.B.
		10.0 ml Aqua dest.	
18.01.82	15.15-16.05	20.0 ml	o.B.
		15.0 ml Aqua dest.	

Der Patient Sch.J. leidet an den Folgen schwerer chronischer bakterieller Infektionen aufgrund eines angeborenen Antikörpermangels. Der Junge kann keine körpereigenen Immunglobuline bilden und wird deshalb seit seinem 6. Lebensjahr passiv immunisiert.

Für die regelmäßige Zufuhr von Gammaglobulinen bestand, trotz gründlicher ärztlicher Aufklärung in der Familie kein ausreichendes Bewußtsein. So traten bei dem Patienten Bronchopneumonien und Osteomyelitiden auf. Es kam zur Geburt eines Bruders, der ebenfalls an einer Agammaglobulinämie vom Typ BRUTON (7) leidet.

Der Patient Sch. J. leidet an Bronchiektasen. Während einer fälligen Immunglobulin-Substitution haben wir die regelmäßige physikalische Therapie (Inhalation mit Wasser und Kochsalz) durch Inhalation eines Immunglobulin-Konzentrates (Tab. Nr. 4) ergänzt.

Der Patient hat diese Behandlung ohne die geringsten Beschwerden ertragen. Im Gegenteil wurden die Maßnahmen als angenehm empfunden.

Nachdem der Junge bei einer früheren i.m. Gammaglobulin-Gabe anaphylaktische Reaktionen gezeigt hat, gehört er sicher der von BARANDUN (2) festgelegten Risikogruppe an.

Wir haben nach den Selbstversuchen (Seite 58) der Inhalationsbehandlung mit Immunglobulin-Konzentraten bei dem Agammaglobulinämie-Patienten die Inhalationsbehandlung mit Immunglobulinen für ungefährlich angesehen und mit einer klinischen Prüfung in größerem Rahmen begonnen.

Wir waren uns bei den Untersuchungen immer im klaren darüber, daß der Nachweis einer klinischen Wirksamkeit von Immunglobulinen sehr schwer ist.

Wichtig war die Prüfung der Verträglichkeit unter Ausschluß einer möglichen Sensibilisierung.

5. INHALATION IN KINDERARZTPRAXIS UND KLINIK

Die Inhalationstherapie wird mit verschiedenen Inhalat-Aerosolen bei Kindern mit Infekten der Luftwege regelmäßig in vielen Arztpraxen durchgeführt. Die Hauptindikationen sind rezidivierende und länger anhaltende Erkrankungen der Atemwege. Auch in meiner Kinderarztpraxis führe ich Inhalationen vorwiegend während der Wintermonate (Oktober bis März) durch, da in dieser Jahreszeit bei uns im Raum Altötting-Burghausen, wie auch anderswo, eine große Anzahl von Infekten der Atemwege beobachtet wird. Beim Vergleich ambulanter (eigene Praxis) und stationärer (Kinder-Belegstation des Kreiskrankenhauses Burghausen) Inhalationsanwendungen ergaben sich folgende eindrucksvolle Unterschiede.

Die Inhalationsbehandlung in der Klinik zeigt einen besseren Erfolg, da das Kind regelmäßig (jeden Tag mehrmals) inhalieren kann. Die Eltern kommen nicht immer regelmäßig in die Praxis zum Inhalieren und zuhause wird die Inhalation oft vergessen.

Durch die Unterstützung von Heilhilfsberufen (Krankengymnastin, Kinderkrankenschwester) kann man in der Klinik für die Inhalationsbehandlung eher eine ruhigere Atmosphäre schaffen als in der Praxis oder zuhause, was gerade bei Kindern eine wesentliche Rolle spielt.

Beim unruhigen Kind (Tachypnoe) bringt das Inhalieren durch unregelmäßiges Atmen und länger anhaltende Atempausen nur wenig Inhalat-Aerosol in die Atemwege. In der Klinik können die Kinder auch im Schlaf inhalieren.

6. PROBANTENUNTERSUCHUNGEN

Die Gegend von Burghausen und Altötting hat ein sehr feuchtes Klima. Meines Erachtens ist dies auf die flache, ebene Landschaft mit drei Flüssen - Salzach, Alz und Inn - zurückzuführen. Es ist eine Gegend, in der Atemwegsinfekte und speziell die sogenannten "pseudo-grippalen Infekte" sehr häufig vorkommen. Während der kalten Jahreszeit steigt dann auch die Zahl dieser Erkrankungen entsprechend an. Kinder, die Kindergärten besuchen, sind sehr häufig von sinobronchopulmonalen Erkrankungen betroffen. Diese Erkrankungen nenne ich schon seit langem "Burghauser Krankheit".

6.1 Ambulant inhalierte Kinder

Zur ambulanten Inhalationsbehandlung mit INTRACLOBIN[®] habe ich deshalb auch versucht, vorzugsweise Kinder mit Rezidivneigung dieser Erkrankungen auszuwählen. Insgesamt wurden 35 Kinder ambulant behandelt, davon waren 21 Kinder mit einer Sino-Bronchitis oder einer rez. Bronchitis, 10 Kinder mit Pertussis oder Verdacht auf Pertussis, und 4 Kinder mit allergischen Reaktionen wie Bronchitis asthmatica oder Pseudokrupp.

Lfd.Nr.	Name Alter Jahre	Diagnose	Krankheitsdauer von..bis.. Tage	Zahl d. Inhalat.	Antibiose	Behandlung - Symptomatische
1	K.N. 3	Pertussis	25.2.-3.3.83 7	4	Erythramycin	Codein. Nasentropfen Oxymetazolin
2	S.M. 4	Pertussis	1.1.-31.1.83 31	9	Erythramycin	Codein
3	L.S. 2	Pertussis-Bron- chitis, Laryn- gitis	10.2.-13.3.83 31	7	Erythramycin	Codein, Phenobarbital Bromexin
4	K.A. 2	Pertussis	9.1.-4.2.83 26	5	Erythramycin	Codein
5	D.D. 3	Sino-Bronchitis Otitis media	18.1.-27.1.83 10	6	Erythramycin	Nasentropfen Oxymetazolin Codein
6	W.H. 5	Sino-Bronchitis	22.1.-28.1.83 6	3		Ambroxol, Nasentropfen Oxymetazolin
7	N.J. 6	Sino-Bronchitis	3.2.-11.2.83 8	5	Sulfadiazin + Tetraxoprim	Nasentropfen Oxymetazolin
8	L.C. 3	Sino-Bronchitis recid.	22.1.-24.2.83 33	7	Erythramycin	Ambroxol, Nasentropfen Oxymetazolin
9	K.A. 5	Sino-Bronchitis Otitis media	13.2.-25.2.83 12	4	Erythramycin Cefadroxil	Nasentropfen Oxymetazolin
10	A.R. 6	Sino-Bronchitis Bronchitis - asthmatica	7.3.-25.3.83 18	4	Sulfamethoxazol + Trimethoprim Cefadroxil	Codein, Nasentropfen Oxy- metazolin, Peryphyllon
11	H.A. 4	Sino-Bronchitis	23.1.-4.2.83 12	4	Tetracycline Erythramycin	Bromexin
12	F.S. 4	Bronchitis recid. Pertussis susp.	13.1.-11.2.83 29	4	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Codein
13	M.A. 6	Bronchitis recid.	4.1.-4.2.83 31	11	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Codein

Lfd.Nr.	Name Alter Jahre	Diagnose	Krankheitsdauer von..bis.. Tage	Zahl d. Inhalat.	Behandlung	
					Antibiose -	Symptomatische
14	R.T. 6	Sino-Bronchitis	12.1.-28.1.83 16	5	Amoxicillin	Codein, Ambroxol
15	K.S. 6	Pertussis, Recid. Sino-Bronchitis	20.11.82-10.2.83 82	10	Erythromycin	Ambroxol
16	B.H. 5	Sino-Bronchitis Otitis media	14.1.-4.2.83 21	8		Codein Nasentropfen Oxymetazolin
17	M.S. 4	Pertussis susp. Sino-Bronchitis recid.	18.1.-18.3.83 59	11	Erythromycin	Codein, Ambroxol
18	W.D. 4	Sino-Bronchitis Otitis media	2.2.-18.3.83 44	21	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Ambroxol
19	L.S. 9	Bronchitis recid.	18.2.-3.3.83 13	4	Amoxicillin	
20	G.T. 2	Pseudocroup Otitis media	22.1.-28.1.83 6	3	Erythromycin	Codein, Prednison
21	M.S. 4	Bronchitis	17.1.-28.1.83 11	5		Bromexin, Paracetamol + Salicylamid
22	A.T. 5	Asthmoide Bron- chitis, Sinu- sitis parana- salis	27.12.82-28.1.83 32	5	Amoxicillin	Ketotifen, Nasentropfen Oxymetazolin
23	M.M. 9	Asthmoide Bron- chitis	22.1.-31.1.83 9	4		Glenbuterol
24	H.M. 4	Sino-Bronchitis	13.1.-28.1.83 15	4	Erythromycin	Ambroxol

Lfd.Nr.	Name Alter Jahre	Diagnose	Krankheitsdauer von.. bis.. Tage	Zahl d. Inhalat.	Antibiose	Behandlung - Symptomatische
25	B.N. 5	Sino-Bronchitis Otitis media	16.1.-3.2.83 18	8	Erythromycin	Paracetamol + Salicyl- amid, Codein Nasentr. Oxymetazolin
26	K.S. 6	Pertussis-Bronchitis	21.1.-1.2.83 12	10	Erythromycin	Codein
27	L.M. 6	Sino-Bronchitis	14.1.-3.2.83 20	11	Erythromycin	Paracetamol-Salicyl- amid, Codein
28	L.N. 5	Bronchitis	11.1.-28.1.83 17	7		Codein
29	L.M. 4	Bronchitis, Otitis media	15.1.-28.1.83 13	8		Ambroxol, Codein
30	P.M. 5	Bronchitis, Otitis media	21.1.-31.1.83 11	8	Erythromycin	Codein
31	B.Ch. 3	Bronchitis	1.3.-11.3.83 11	5	Erythromycin	Bromexin
32	L.S. 5	Sino-Bronchitis	31.1.-9.2.83 10	1	Tetracycline	
33	L.P. 1	Bronchitis, Otitis media	13.1.-28.1.83 15	4	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Oxymetazolin Nasentr.
34	M.J. 3	Pertussis-Bronchitis Otitis media	21.1.-28.1.83 7	5	Erythromycin	Codein
35	B.U. 1	Pertussis	21.1.-28.1.83 7	4	Erythromycin	Codein

6.2 Stationär inhalierte Kinder

Ich habe auch eine Inhalationsbehandlung mit INTRAGLOBIN[®] auf meiner Belegstation im Kreiskrankenhaus Burghausen durchgeführt. Insgesamt wurden 17 Kinder behandelt. Alle Kinder waren an schweren sinobronchopulmonalen Infekten erkrankt, deshalb mußten sie stationär behandelt werden. Bei dieser Gruppe waren 10 Kinder mit Pneumonien, davon 1 mit Pertussis und Pneumonie. Es wurde auch ein Kind mit Fremdkörperaspiration (Haselnuß) und sekundärer Pneumonie inhaliert, jedoch in einer Phase, wo die Schlußdiagnose noch nicht bekannt war. Das Kind wurde dann anschließend in eine Münchner Kinderklinik eingewiesen, wo der Fremdkörper entfernt wurde und damit eine vollständige Heilung erfolgte.

Lfd.Nr.	Name Alter Jahre	Diagnose	Krankheitsdauer von..bis.. Tage	Zahl d. Inhalat.	Antibiose - Behandlung	Symptomatische
1	T.M. 5	Pneumonie Sinusitis pa- ranasalis	9.2.-1.3.83 20	12	Amoxicillin Erythromycin	Codein, Effortil, Nasen- tropfen Oxymetazolin, Kurzwele 5x - Nasennebenhöhlen
2	M.M. 3	Sino-Bronchitis	1.2.-23.2.83 23	6	Erythromycin Amoxicillin	Codein, Nasentropfen Oxymeta- zolin, Kurzwele 4x - Nasen- nebenhöhlen
3	M.M. 3	Sino-Bronchitis	21.2.-5.3.83 12	13	Erythromycin Cefadroxil	Codein, Nasentropfen Oxymeta- zolin, Kurzwele 3x - Nasen- nebenhöhlen
4	M.M. 6	Sino-Bronchitis	11.2.-9.3.83 26	12	Erythromycin Tetracyclin	Codein, Nasentropfen Oxymeta- zolin, Kurzwele 5 x - Nasen- nebenhöhlen
5	P.T. 6	Rec.Sino-Bron- chitis	20.1.-7.3.83 46	18	Amoxicillin, Erythromycin Cefadroxil	Nasentropfen Oxymetazolin, Codein, Kurzwele 10 x - Nasennebenhöhlen
6	Sch.D. 2	Pneumonie Otitis media	7.3.-22.3.83 15	10	Erythromycin Cefadroxil	Codein, Nasentropfen Oxymeta- zolin, Effortil
7	K.C. 6	Sino-Bronchitis	3.3.-21.3.83 18	9	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	Nasentropfen Oxymetazolin, Kurzwe. 5x-Nasennebenhöhlen
8	O.F. 11	Sino-Bronchitis	1.3.-11.3.83 11	10	Tetracycline	Nasentropfen Oxymetazolin, Kurzwe. 3x -Nasennebenhöhlen
9	Sch.J. 4	Pneumonie, Pertussis	25.1.-24.3.83 58	9	Erythromycin Thiamphenicol	Codein, Nasentropfen Oxymeta- zolin
10	D.M. 1	Pneumonie Pseudocroup	20.1.-24.1.83 5	3	Erythromycin	Nasentropfen Oxymetazolin Prednisolon, Effortil, Codein
11	LP 2	Pneumonie, Bronchitis asthmatica	19.2.-2.3.83 11	8	Cefadroxil	Nasentropfen Oxymetazolin, Perphyllon

Lfd.Nr.	Name	Diagnose	Krankheitsdauer von..bis.. Tage	Zahl d. Inhalat.	Behandlung - Antibiose	Symptomatische
12	H.C. 4	Pneumonie	21.1.-1.2.83 11	8	Tetracycline	Nasentropfen Oxymetazolin
13	M.D. 8	Sino-Bronchitis	1.2.-23.2.83 23	6	Erythromycin	Nasentropfen Oxymetazolin
14	R.K. 3	Fremdkörperaspi- ration, Recid. Bronchitis	25.1.-11.2.83 17	5	Erythromycin	Codein, Nasentropfen Oxy- metazolin
15	Z.D. 5	Pneumonie Sinusitis para- nasalis	1.3.-18.3.83 18	9	Amoxicillin	Nasentropfen Oxymetazolin Effortil, Kurzweille 5 x - Nasennebenhöhlen
16	M.S. 9	Pneumonie Sinusitis para- nasalis	3.2.-7.3.83 32	4	Tetracycline	Codein, Nasentropfen Oxy- metazolin, Effortil
17	K.T. 1	Pneumonie	15.2.-9.3.83 22	3	Erythromycin Cefadroxil Tetracycline	Nasentropfen Oxymetazolin Codein, Effortil

6.3 Schlußfolgerungen

Wir haben bei Kindern mit Atemwegserkrankungen eine Inhalationsbehandlung durchgeführt, die zur Zeit noch wenig bekannt ist. Gewisse Unsicherheiten begleiteten mich zu Beginn dieser Behandlungen, da z.B. allergische Reaktionen auftreten konnten. Es wurden hustende und verschnupfte Kinder mit einer Methode behandelt, über die bis jetzt keine ausreichende Literatur vorhanden ist. Jedoch haben mich die Prinzipien dieser gezielten Behandlungsmethode als praktizierenden Kinderarzt überzeugt. Die Behandlung in der Arztpraxis war etwas unregelmäßiger - auf der Belegstation regelmäßiger und genauer. Wir versuchten die Kinder vor jeder Inhalation erst zu beruhigen, was eigentlich nicht schwer war, da die meisten schon über 3 Jahre alt waren und voll mitmachten, speziell auf der Belegstation. Allerdings sind das die Voraussetzungen für eine gelungene Inhalationsbehandlung. Das Kind darf nicht in einer Tachypnoe inhalieren. Das Inhalat kam nicht nur in den Rachen, wie manche behaupten mögen, sondern an die Bronchien und noch weiter. Es war nicht immer notwendig, das Inhalat-Aerosol an die Alveolen zu bringen, da sich das Krankheitsgeschehen meist lediglich an den Bronchien abspielte. Wichtig ist es, das Aerosol als "schwebenden Dampf" vor den Mund des Kindes zu bringen. Das beruhigte Kind bringt es dann selbst mit seiner normalen Atmung in die meisten Atemwege. Ich bin sicher, eine erfolgreiche Inhalationsbehandlung durchgeführt zu haben, konnte aber leider keinen Parameter finden, um die Resultate "mathematisch" darzustellen und zu beweisen. Zur genauen Auswertung der Behandlungsergebnisse fehlten mir zusätzliche Untersuchungen wie z.B. bakteriologische oder immunologische.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die häufigsten Erkrankungen, mit denen ein Kinderarzt täglich konfrontiert wird, sind Erkrankungen der Atemwege und ihre Rezidive.

Wir haben hier in Mitteleuropa ein feuchtes und kaltes Klima, das für mich die Hauptursache für diese Erkrankungen ist. Die Atlantiktiefs, die dauernd nach Europa übergreifen, bringen viele Niederschläge und bestimmen ein anhaltend nasses und kaltes Wetter. Eine derartige Wetterlage kann in den Wintermonaten zwischen Oktober und Mai jedes Jahr häufig beobachtet werden. Und wenn es dann auch noch im Sommer kühler und regnerisch wird, was auch nicht gerade selten ist, steigt auch in dieser Jahreszeit die Anzahl der "Erkältungskrankheiten" an. Oberbayern ist hauptsächlich eine Ebene, die sich zwischen den Alpen und den Mittelgebirgen in Nordbayern, erstreckt, Föhn und Regen sind hier fast ein Dauerzustand. Es ist bekannt, daß sich Viren in einem trockenen, kalten oder warmen Milieu in eine Kristallform verwandeln können - jedoch haben sie bei unserem Klima kaum Gelegenheit dazu. Wir wissen auch, daß Skandinavier oder Südeuropäer nicht so häufig mit Erkrankungen der Atemwege zu kämpfen haben. Ich werde den Fall eines 20-jährigen Gastarbeiters aus Algerien nie vergessen, der in den 60er Jahren nach Schlesien kam, und dort nach seinen Angaben zum ersten mal in seinem Leben an einem Schnupfen erkrankte.

Erkrankungen der Atemwege, speziell im Säuglings- und Kleinkindesalter sowie bei älteren Menschen, können leicht gefährlich werden, weil sie sich bei diesen

Altersgruppen viel schneller ausbreiten und oft zu sekundären, bakteriellen Komplikationen führen, wie z.B. Pneumonien, Mittelohrentzündungen und ähnliche. Im Schulalter, bei Jugendlichen und Erwachsenen sind diese Komplikationen seltener zu beobachten, allerdings ist es allgemein bekannt, daß z.B. bei uns viele Menschen an einer Sinusitis paranasalis leiden.

Eine Infektgefahr besteht besonders dort, wo viele Menschen zusammenkommen: Freibäder, Volksfeste, Kaufhäuser, Kindergärten usw. Am einfachsten wäre es, die Kindergärten während der "gefährlichen" Monate einfach zu schließen. Dadurch könnten wir unseren Kindern viele Erkrankungen der Atemwege ersparen. Seit Jahren beobachte ich schon, daß die Bauernkinder viel seltener an frischen Atemwegsinfekten erkranken als Kinder in Siedlungsgebieten. Ich möchte in diesem Zusammenhang auf ein Interview mit einer Opernsängerin in einer Zeitschrift hinweisen, in dem sie gefragt wurde, wie sie es fertigbringt das ganze Jahr über zu singen ohne einmal "erkältet" zu sein. Ihre Antwort war: "Nach der Vorstellung fahre ich mit dem Auto nach Hause, gehe nicht unter Leute, fahre nicht mit öffentlichen Verkehrsmitteln, und mein Mann macht die Einkäufe für den Haushalt; so bleibe ich gesund und von Schnupfen, Husten und Heiserkeit verschont. Dieses Verhalten hat mir mein Hausarzt empfohlen und ich bin ihm dafür dankbar." Diese Aussage enthält alles was zu tun ist, um in unserem Klima von Atemwegsinfekten verschont zu bleiben. Aus einer Statistik der Medical Tribune - Internationale Wochenzeitung (9) geht hervor, daß von allen Arztgruppen, der Kinderarzt selbst am häufigsten an Atemwegsinfekten leidet; das dürfte rein berufsbedingt sein (schreiendes, krankes Kleinkind - "Tröpfcheninfektion").

Selbst in der heutigen Zeit ist oft noch schwer mit den zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden für Atemwegserkrankungen, rasche und volle Erfolge zu erzielen. Als Folge rezidivierender Atemwegsinfekte entstehen bei Kindern oft adenoide Wucherungen, chronisch entzündete Gaumenmandeln, überwucherte Nasenmuscheln, rezidivierende Bindehautentzündungen, "Eustachitis" mit Neigung zu Mittelohrentzündungen und die Auslösung allergischer Reaktionen, z.B. Asthma bronchiale. Als Folge dieser Erkrankungen bilden sich z.B. "adenoide Gesichtsformen" mit verlängerter Nase. Da könnte man manchmal einen Chirurgen beneiden, der durch einen operativen Eingriff eine vollständige Heilung erzielen kann.

Zu den modernen Behandlungsmethoden für diese Erkrankungen gehört ganz bestimmt die Anwendung von Immunglobulin-Präparaten. Diese wertvollen Heilmittel kann man den betroffenen Personen auf zwei Arten verabreichen: 1. über die Blutbahn und 2. über die Atemwegsbahn. Die zweite Methode scheint mir wirkungsvoller, da durch höhere Konzentration von Antikörpern "an der Stelle der Erkrankung" das Antigen schneller und besser eliminiert werden kann. Bei der Behandlung dieser Erkrankungen scheint mir die Inhalationstechnik sehr wichtig zu sein. Die Geschwindigkeit des eingeatmeten Aerosols muß gleich der Geschwindigkeit der eingeatmeten Luft sein. Man sollte möglichst bei Brodypnoe inhalieren, was bei einem Kind nicht immer leicht ist. Vor der Inhalation muß man versuchen, das Kind zu beruhigen. Bei einem unruhigen Kind kann man versuchen, die Inhalation während des Schlafes durchzuführen.

Bei dieser Inhalationstherapie wurde die Frage aufgeworfen, ob die zerstäubten Immunglobulin-Präparat-Teilchen beim Durchlauf durch das Inhalationsgerät nicht ihre biochemische Struktur verändern. Dies konnte durch die bereits beschriebenen Laboruntersuchungen genau geklärt werden. Alle Moleküle des Immunglobulin-Präparates konnten nach Durchlauf durch das Inhalationsgerät unverändert wieder aufgefunden bzw. dargestellt werden.

Basierend auf einer Anregung von Herrn Prof.Dr.K.D.Tympner habe ich mich zu einer Inhalationsbehandlung bei Kindern mit sinobronchopulmonalen Erkrankungen, teils schwere Formen, in meiner Praxis sowie der Belegstation entschlossen. Es ist schon faszinierend, daß man jetzt in der Lage ist, fertige Antikörper - manchmal schon während der ersten Infekthase - direkt an die erkrankte Stelle bringen zu können, ohne daß man erst abwarten muß, bis sich der Körper selbst ausreichend mit Antikörpern versorgen kann, was meist frühestens 2 - 3 Wochen nach Beginn der Infektion der Fall ist. Es ist verwunderlich, daß das Interesse an einer derartigen Therapie auch heute noch sehr gering ist. Bei Erkrankungen der Atemwege ist die entzündete Schleimhaut viel durchlässiger als eine gesunde, dies sollte man unbedingt dazu nutzen, um eine Inhalationstherapie mit Immunglobulinen durchzuführen. Immunglobuline sind keine "Fremdkörper" für den menschlichen Organismus. Ähnliche Behandlungsprinzipien sind schon längst bei Transplantationen bestimmter innerer Organe bekannt. Rein theoretisch wäre eine derartige Behandlung jedoch zwecklos, wenn sich die Mikrowelt bei uns plötzlich vollkommen ändern würde. Es ist jedoch bekannt, daß bei unserem Klima Bakterien stabil und konstant bleiben, sodaß eine Behandlung mit Immunglobulinen, die die meisten Antikörper enthalten, erfolgreich sein müßte.

Da von Zeit zu Zeit neue Erreger-Populationen bei unserer geographischen Lage entstehen können, muß man bei nicht ausreichenden Erfolgen mit Immunglobulinbehandlungen, eine Antibiosebehandlung in Betracht ziehen.

Ich bin fest davon überzeugt, eine gezielte und erfolgreiche Behandlungsreihe mit Intraglobin durchgeführt zu haben, mit einem Immunglobulin-Präparat, das den nativen Immunglobulinen sehr nahe steht und ein Medikament darstellt, das fast ohne Risiko angewendet werden kann.

Nach mir werden sich bestimmt auch noch andere für eine derartige Behandlungsmethode entscheiden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit von Januar bis März 1983 wurden insgesamt 52 Kinder mit sinobronchopulmonalen Erkrankungen einer Inhalationsbehandlung mit Immunglobulinen unterzogen. Zum Einsatz kam das im Handel befindliche Immunglobulin-Präparat der Firma Biotest, Frankfurt am Main, INTRAGLOBIN.

Die ausgewählten Kinder litten unter schweren fieberhaften Infekten, davon die meisten an bakteriellen Komplikationen nach vorangegangenen Virus-Infektionen, sowie Komplikationen bei bekannten allergischen Reaktionen.

35 Kinder konnten ambulant in der Kinderarztpraxis, 17 sehr schwere Fälle auf der Kinderbelegstation behandelt werden.

Die in der Klinik betreuten kleinen Patienten bekamen alle eine Antibiose, während manche ambulant betreuten Kinder nur symptomatisch mit abschwellenden Nasentropfen, Codeintropfen, Antipyretica u.ä. versorgt wurden.

Insgesamt wurden 369 Inhalationen durchgeführt, davon 224 ambulant und 145 stationär.

Die genaue Wirksamkeit des inhalierten Intraglobins war für mich nicht leicht zu bewerten. Schon die Befeuchtung der Atemwege mit einem Inhalat, das grundsätzlich aus Wasser und der kleinen Zugabe eines Eiweißstoffes zusammengesetzt ist, über einen Zeit-

raum von 15 bis 20 Minuten, muß schon aus physikalischen Gründen zu einer Linderung der erkrankten Atemwege führen.

Ich hatte den Eindruck, daß mit Intraglobin behandelte Kinder schneller gesund wurden, als solche mit ähnlichen Erkrankungen, die ich in der Vergangenheit mit Standardmethoden behandelt habe.

Ich kann nur eines mit großer Überzeugung weitergeben, daß es sich lohnt eine derartige Therapie weiter zu verfolgen.

Die Verträglichkeit des Intraglobins war nicht nur bei den freiwilligen Probanden, sondern auch bei allen behandelten Kindern sehr gut. Während und nach der Inhalation waren keine Nebenwirkungen zu beobachten. Bis zum heutigen Tag, d.h. während der letzten beiden Jahre nach Abschluß der Behandlung sind mir keine Nachteile bekannt geworden.

VIII. LITERATUR:

1. Arbesman, C.E.: Übersicht über die Bedeutung der Immunglobuline bei Erkrankungen des Atemtraktes unter besonderer Berücksichtigung von IgE. Der Krankenhausarzt (1975) 47-52.
2. Barandun, S., F. Skvaril und A. Morell: Prophylaxe und Therapie mit γ -Globulin. Teil I. Schw. Med. Wschr. 106, 533 (1976).
3. Barnes, G.L., P.H. Hewson, J.A. Mc Lellan et al.: Zufallsorientierte Erprobung von oralen Gammaglobulingaben bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht, die sich mit Rotavirus infiziert hatten. Lancet (1982) 1371-1373.
4. Böhlau, V., Böhlau, E.: Inhalationsbehandlung. Schattauer, Stuttgart (1980)
5. Boucher, R.C., P.D. Pare, N.S. Gilmore et al.: Airway mucosal permeability in the Ascaris suum sensitive rhesus monkey. J Allergy Clin Immunol 1977: 60: 134-140.
6. Boucher, R.C., J. Johnson, S. Inoune et al.: The effect of cigarette smoke on the permeability of guinea pig airways. Lab Invest 1980: 43: 94-100.
7. Bruton, O.C.: Agammaglobulinaemia. Pediatrics 9 (1952) 722.
8. Buckley, R.H., S.C. Dees: New Eng. J. Med. 281, 465 (1969)
9. Domenighetti, G., Berthoud S.: Dipartimento delle opere sociali, Bellinzona und Hopital cantonal universitaire Genf. Quelle: Schweiz. Med. Wschr. 114 (1984). 858-873.
10. Empey, D.W., L.A. Laitinen, L. Jacobs et al.: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. Am Rev Respir Dis 1976: 113: 131-139.
11. Flad, H.D., W.H. Hitzig: Immunreaktionen. Pädiatrie in Praxis und Klinik - Band II., Thieme, Stuttgart (1980) 11.16-11.21.
12. Gillmann, H.: Physikalische Therapie. Thieme, Stuttgart (1981) 217-221.
13. Helwig, H.: "Inhalationstherapie in der Pädiatrie". pädiat. prax. 8, (1969) 587-593.
14. Herzog, H.: Die Übererregbarkeit der Atemwege als Grundlage des Asthma bronchiale. In: E. Fuchs, D. Palm: Asthma bronchiale, bronchiale Übererregbarkeit, Asthmaprophylaxe, Nürnberger Symposium, 1982. Schattauer, Stuttgart.

15. Hitzig, W.H.: Selektiver IgA-Mangel. Pädiatrie in Praxis und Klinik - Band II., Thieme, Stuttgart (1980) 11.60-11.62.
16. Hogg, J.C.: Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. Sonderdruck - Int. Symposium on Corticosteroid-Treatment, Copenhagen, Oktober 1-2 (1981) 17-20.
17. Hulbert, W.C., D.C.Walker, A.Jackson et al.: Airway permeability to horseradish peroxidase in guinea pigs: The repair phase after injury by cigarette smoke. Am Rev Respir Dis 1981: 123: 320-326.
18. Inoue, S., J.C.Hogg: Freeze - etch study of the tracheal epithelium of normal guinea pigs with particular reference to intercellular junctions. J Ultrastruct Res 1977: 61: 89-99.
19. Jones, J.G., T.Lawler, J.C.W.Crawler et al.: Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. Lancet 1980: 1: 66-68.
20. Keller, R.: Immunologie und Immunopathologie. Thieme, Stuttgart (1981) 56-57.
21. Kornhuber, B.: Intravenöse Immunglobulin-Langzeit-Therapie bei Kindern, Veröffentlichung Mschr. Kinderheilk. 127, 20 (1979).
22. Kornhuber, B.: Intraglobin in der Masernprophylaxe. Biotest-Mitteilungen, Heft 35, 16 (1974).
23. Michel, F.B.: Die Bedeutung der lokalen Immunität und des Immundefizits für die Pathogenese allergischer Erkrankungen. Der Krankenhausarzt (1975) 60-61.
24. Nolte, D.: Asthma. Das Krankheitsbild. Der Asthmapatient. Die Therapie. Urban, München (1980) 39., 100.
25. Ogra, P.L., D.T.Karzon: J. Immunol. 102, 1423 (1969)
26. Ofteringer, K.: Der "banale" Infekt: Virus-Infektionen und Atemwegserkrankungen im Kindesalter aus der Sicht des Praktikers (Teil 1). paed 10 (1983) Abb.: 4,.6.
27. Orehek, J., J. P. Massari, P. Gayraud et al.: Effect of short-term, low level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity in asthmatic patients. J.Clin Invest 1976: 57: 301- 307.
28. Reid, L., R.Jones: Bronchial mucosal cells. Fed Proc 1979: 38: 191-196.

29. Rieben, F.W.: Inhalationstherapie bei Atemwegserkrankungen. medizinisches forum (1979) 7-15.
30. Schmidt, O.P.: Aerosoltherapie bei chronischen Atemwegserkrankheiten. Atemwegs- und Lungenkrankheiten Nr. 1 (1979) 28-34.
31. Seifert, J.: Resorption großmolekularer Proteine und deren Wirkung auf das Immunsystem. Allergologie Nr. 4 (1983) 141-148.
32. Stephan, W.: Undegraded Human Immunglobulin for intravenous Use. Vox Sang. 28, 422 (1975).
33. Stephan, W., Fasold, H.: Intravenöses Human-Immunglobulin durch chemische Modifizierung mit β -Propiolacton. Sonderdruck: Arzneimittel-Forschung Druck Research 30 (II) 12, 2090-2093 (1980).
34. Stephan, W. und G.May: Spezifische Komplementaktivierung von chemisch modifizierten Antikörpern, Veröffentlichung in Vorbereitung.
35. Stephan, W., L. Roka: Adsorption von Lipoproteiden. Z.Klin.Chem. u.Klin.Biochem. 6 (1968) 186.
36. Stephan, U.: Erkrankungen der Luftwege. Pädiatrie in Praxis und Klinik - Band I., Thieme, Stuttgart (1978) 6.25, 6.35-6.36.
37. Tata, P.S. und E.Werner: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des passiven Schutzes durch intravenöse Immunglobulinpräparate. Res. exp. Med. 164, 175 (1974).
38. Tata, P.S. und E.Werner: Über die passive Schutzwirkung von peptisch abgebauten und chemisch stabilisierten Immunglobulinen bei septisch verlaufenden Infektionen. Mschr. Kinderheilk., 122, 502 (1974).
39. Tomasi, T.B.: Die Mechanismen der lokalen Immunität. Der Krankenhausarzt (1975) 13-18.
40. Tympner, K.D.: Praktische Anwendung der Immuntherapie. Therapiewoche 31 (1981) 11. 1731-1734.
41. Tympner, K.D.: Die Opsonierung als Kriterium der Immunglobulin-G-Wirkung in H.Deicher, J.Stroehmann, Immunglobulin-Therapie, Springer, Berlin (1980) 52-58.
42. Tympner, K.D.: Immunglobulin-Behandlung aus pädiatrischer Sicht. Medica 2 Jg. (1981) Sonderheft 88.
43. Tympner, K.D.: Immunstatus bei chronischen Infekten der oberen Luftwege im Kindesalter. Mü.Med.Wschr.120 (1978) 1055-1056.

44. Tympner, K.D.: Inhalative Immuntherapie bei Atemwegsinfekten. Workshop-Lunge-Umwelt. 1-2 März (1985) Linz.
45. Tympner, K.D.: Immunglobulinbehandlung. Der informierte Arzt. 10 (1982) 3-12.
46. Tympner, K.D.: Praktische Anwendung der Immuntherapie. *extracta paediatrica* 4 (1980) 293-302.
47. Tympner, K.D. und Neuhaus, F.: Immunmangel bei Kindern, Urban u.Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1976) JSBN 3-541-07651-8.
48. Vracko, R.V.: Basal lamina layering in diabetes mellitus: Evidence for accelerated death and cell regeneration. *Diabetes* 1974: 23: 94-104.
49. Vracko, R.V.; E.P. Bendett: Manifestations of diabetes mellitus: Their possible relationship to an underlying cell defect. *Am J Pathol* 1974: 75: 204-224.
50. Wenner, J.: Chronische und recidivierende Infekte der Atemwege - das infektanfällige Kind. Therapie der Krankheiten des Kindesalters. Springer, Berlin (1980) 445-447.
51. Wenner, J.: Akute Infekte der Atemwege. Therapie der Krankheiten des Kindesalters. Springer, Berlin (1980) 439-440.
52. Widdicombe, J.G.: Reflex control of tracheobronchial smooth muscle in experimental and human asthma. In: Lichenstein M., Austin K.F., e.d.s. *Asthma II. Physiology, Immunopharmacology and Treatment: 2nd International Symposium*. New York, San Francisco and London, Academic Press 1977: 225-231.
53. Zühlke, D., M.Händrock: Immunologische Untersuchungen des Nasensekrets bei allergischen Rhinitiden und bei vasomotorischen Rhinopathien. *Der Krankenhausarzt* (1975) 45-46.

IX. D A N K

Besonders verbunden bin ich Herrn Prof.Dr.K.D.Tympner, der mit sehr viel Geduld die Durchführung der Arbeit lenkte.

Bei Herrn Dr.phil.nat. Wolfgang Stephan, Direktor der Forschungsabteilung des Biotest-Serum-Institutes GmbH, Frankfurt, möchte ich mich herzlich bedanken für die ausführliche Literatur über Intraglobin und für die Überlassung ausreichender Mengen dieses Präparates für die Inhalationsbehandlungen.

Ich danke auch meinen Arzthelferinnen, Frau Anke Schade und Fräulein Andrea Krotz, sowie den Krankenschwestern der Belegstation des Kreiskrankenhauses Burghausen, Frau Dana Musil, Frau Elisabeth Walther und Frau Christa Geppert-Heigl, die mir bei der Durchführung der Inhalationsbehandlungen geholfen haben.

Bei Herrn Manfred Pfaller möchte ich mich für die technischen Korrekturen der angefertigten Tabellen bedanken.

X. Lebenslauf

Thaddäus Knobloch	geb. 25.03.1931 in Nieder Lischna (Oberschlesien)
Eltern	Josef Knobloch, Facharbeiter der Stahlwerke Tschienetz (Oberschlesien), verstorben Elisabeth Knobloch, geb. Turon, verstorben.
Schulen	1937 - 1945 Grundschule-Hauptschule in Tschienetz 1945-1949 Lizeum und Gymnasium in Teschen (Oberschlesien) 1949-Februar 1955 Universität Krakau (Polen) Humanmedizin
beruflicher Werdegang	März 1955-1957 Assistenzarzt - Schlesisches Kranken- haus Teschen 1957-1959 Militärdienst 1959-1966 Facharztausbildung in der Pädiatrie in der Kinderabteilung des Schlesischen Krankenhauses in Teschen, teils auch im Kinderkrankenhaus in Bielitz (Ober- schlesien), anschließend in den Jahren 1965-1966 als Oberarzt tätig. Dezember 1966-April 1967 Assistenzarzt im Krankenhaus Amstetten und im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Linz (Österreich) 1967 Praxisvertretungen für Allgemeine Medizin in München und Schweinfurt 15.8.1967-31.12.1968 Oberarzt in der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses in Velbert (Rheinland), Chefarzt Dr.H.Schar- wächter

1.1.69 -Februar 1970
Vertrauensarzt bei der Landesver-
sicherungsanstalt Westfalen in
Dortmund

Seit April 1970 bis heute
niedergelassen als Kinderarzt in
Burghausen und gleichzeitig im
Kreiskrankenhaus Burghausen als
Belegarzt tätig.

